

FACULTE de MEDECINE de CAEN

Année 1974

N° 139

THESE

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

MYELOPATHIES POST-RADIOTHERAPIQUES
TARDIVES A FORME HYPERTROPHIANTE
à propos de 5 observations dont une anatomo-clinique
avec
mise en évidence de substance amyloïde

par

M^{me} Annick JARDIN née BELLAMY

Née le 12 Septembre 1941 à Saint Lo - 50 -

Présentée et Soutenue Publiquement le

18 MARS 1974

Président: M. le Professeur R. VILLEY



Reproduction du sceau original de la Faculté de Médecine de CAEN fondée en 1438



Université de CAEN

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM.	EVARD	Clinique chirurgicale A
	FERNANDEZ	Physique médicale
	FOUCAULT	Pathologie expérimentale
	GUIHARD	Pédiatrie
	LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicale B
	LEMAIRE	Physiologie
	LEMENAGER	Clinique médicale A
	LEVY	Clinique obstétricale
	L'HIRONDEL	Clinique médicale infantile
	MORIN	Séméiologie médicale
	OLIVIER	Clinique médicale B
	PHELINE	Anatomie
	POULAIN	Médecine opératoire
	SAVINI	Pharmacologie
	VALLA	Médecine générale et thérapeutique
	VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BRION	Psychiatrie
	FABRE	Physiologie
	IZARD	Histologie et embryologie
	MOREL	Bactériologie, virologie
	POILPRE	Psychiatrie
	THERET	Histologie et embryologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
	BEUVE-MERY	Médecine interne
	BEZARD	Chirurgie générale
	DAVERNE	Electro-radiologie
Mle	DENIZET	Radiologie
	DESCHAMPS	Dermatologie
	DROSDOWSKY	Biochimie médicale
	GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
	GIGNOUX	Chirurgie générale
	LECHEVALIER	Neurologie
	LEYMARIE	Biochimie médicale
	LOYAU	Rhumatologie
	MANDARD	Anatomie pathologique
	MOULIN	Pharmacologie
	QUESNEL	Anesthésiologie
	ROUSSELOT	Anatomie pathologique
	THOMAS	Immunologie, hématologie
	VENEZIA	Pédiatrie
	ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférence associé).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550818_0018

A la mémoire de mon beau-père, le Docteur Roger JARDIN,
pour ses grandes qualités humaines et son dévouement
constant à ses malades.

A mon mari, à mes enfants,
avec tout mon amour

A ma famille et, tout particulièrement, à mes parents.

A tous ceux qui m'ont encouragée pendant ce travail.

A notre Président de thèse

Monsieur le Professeur Raymond VILLEY

qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse

en témoignage de nos remerciements respectueux.

A Messieurs les Membres de notre Jury de thèse

Monsieur le Docteur Bernard LECHEVALIER
Professeur Agrégé de Neurologie

qui nous a reçue avec beaucoup de gentillesse
et guidée avec indulgence tout le long de ce
travail

qu'il nous permette de lui exprimer toute
notre reconnaissance.

Monsieur le Docteur Jacques-Séverin ABBATUCCI
Directeur du Centre François Baclesse
Maître de Conférences Associé

qui nous a ouvert sa bibliothèque personnelle
et celle du Centre François Baclesse

l'expression de nos sentiments respectueux.

Monsieur le Docteur Claude GUIBE
Médecin de l'Hôpital Mémorial de Saint-Lô

qui nous a suggéré le sujet de cette thèse et
accueillie comme interne dans son service où
il a toujours su avec beaucoup de patience nous
faire profiter de l'étendue de ses connaissances
et de son profond sens clinique

en remerciement de tout ce que nous lui
devons et en témoignage de notre respectueux
attachement.

MYELOPATHIES POST-RADIOTHERAPIQUES
TARDIVES A FORME HYPERTROPHIANTE

(A propos de cinq observations dont une anatomo-clinique
avec
mise en évidence de substance amyloïde)

P L A N

- I - INTRODUCTION
 - II - HISTORIQUE
 - A. Des myélopathies post-radiothérapiques
 - a) Historique du début.
 - b) Liste des cas : - anatomo-cliniques
 - purement cliniques
 - B. Des formes hypertrophiantes
 - III - OBSERVATIONS
 - IV - ETUDE CLINIQUE DES MYELOPATHIES RADIOOTHERAPIQUES
 - V - EXAMEN ET DISCUSSION DES 5 OBSERVATIONS PRESENTEES
ESSAI D'INDIVIDUALISATION D'UNE FORME HYPERTROPHIANTE
 - VI - DIAGNOSTIC
 - VII - ETIOLOGIE
 - VIII - ANATOMIE PATHOLOGIQUE
 - IX - PATHOGENIE
 - X - CONCLUSION
 - XI - BIBLIOGRAPHIE.
-

I - INTRODUCTION

La myélopathie post-radiothérapique est une complication à distance du traitement radiothérapique des tumeurs malignes situées au voisinage de la moelle, laquelle se trouve malencontreusement mais inévitablement, englobée dans le champ d'irradiation.

Malgré la croyance qui faisait du système nerveux l'un des tissus les moins sensibles aux radiations ionisantes, l'expérience a contraint les radiothérapeutes à revenir sur cette opinion. Les accidents de radionécrose cérébrale consécutifs à des irradiations portant sur des néoformations intra-crâniennes avaient été signalées une dizaine d'années auparavant par A.W. Fischer et H. Holfelder, quand la première observation de myélopathie post-radiothérapique fut publiée, il y a trente deux ans seulement.

Les progrès de la radiothérapie et l'utilisation de hautes sources d'énergie dans le traitement des tumeurs malignes ont contribué à augmenter le nombre des complications médullaires et des travaux de plus en plus nombreux ont été consacrés à ce sujet.

Les cinq observations que nous rapportons ne feraient que s'ajouter aux quelques centaines déjà publiées, si elles n'avaient la particularité de se présenter sous une forme de myélopathie "à grosse moelle", l'une d'elles allant jusqu'à simuler un tableau tumoral.

Nous insisterons également sur les constatations anatomo-pathologiques de ce cas déjà inhabituel par sa clinique.

On distingue actuellement les myélopathies post-radiothérapiques transitoires spontanément régressives (G. Boden - 1948) et les formes durables, souvent appelées tardives, qui surviennent en moyenne après un ou deux ans. Nous nous limiterons dans cette thèse à l'étude des formes hypertrophiantes.

II - HISTORIQUE

Nous rappellerons brièvement, puisque tel n'est pas notre propos, l'historique des myélopathies post-radiothérapeutiques avant d'envisager plus spécialement celle des formes hypertrophiantes.

A - Rappel historique des myélopathies post-radiothérapeutiques

a) Historique des premiers travaux :

H.E. Ahlbom fut le premier en 1941 à reconnaître comme entité clinique la myélopathie post-radiothérapeutique chronique et progressive à propos de quatre cas de souffrance médullaire transverse progressive, développée un à deux ans après roentgenthérapie d'un cancer de l'hypopharynx, d'évolution rapide et fatale, cas tirés d'une étude de 235 cancers de l'hypopharynx réunis au cours des dix années précédentes.

Quelques années plus tard, L.D. Stevenson et R.E. Eckhardt publiaient la première observation clinique qui fût accompagnée d'un compte-rendu anatomo-pathologique détaillé.

En 1948, M.M. Greenfield et F.M. Stark décrivaient les premiers cas de myélopathie post-radiothérapeutique où la moelle lombaire s'était trouvée incluse dans le champ d'irradiation de ganglions rétro-péritonéaux satellites de cancers du testicule (3 cas sur 180 cancers irradiés).

La même année, G. BODEN publiait 10 nouvelles observations d'atteinte radiothérapique de la moelle cervicale et proposait une courbe dite de tolérance "dose-time" dont les coordonnées étaient la dose et le temps d'irradiation : il s'agissait de la dose totale de rayons reçue par la moëlle pendant le traitement et de la durée totale de ce traitement. G. BODEN estimait que, dans la mesure où cette courbe était respectée, on se mettait à l'abri des risques de myélopathie radiothérapique ou, du moins, que ceux-ci étaient très diminués.

Il faut attendre 1958 pour la publication de la première observation française et ses auteurs, M. Bonduelle, P. Bouygues et A. El Ramy ne rassemblent alors que dix huit observations de cette affection, bientôt suivis par T. Alajouanine, P. Castaigne et J. Graveleau.

En 1961, un pas fut marqué dans les travaux français par l'observation anatomo-pathologique de myélopathie cervicale publiée par T. Alajouanine, F. Lhermitte, J. Cambier et J.C. Gautier, la vérification anatomique des observations précédentes ayant été très rarement signalée.

La même année, C.A. Pallis, S. Louis et R.L. Morgan proposaient trois critères pour le diagnostic de myélopathie due aux radiations :

- a) la moëlle doit être comprise dans la zone irradiée

- b) la lésion neurologique principale doit provenir des segments de moëlle exposés aux radiations.

c) la myélographie ou l'autopsie doit avoir exclu une compression médullaire par métastases comme pouvant être la cause des perturbations neurologiques.

Ces mêmes auteurs, constatant que nombre de myélopathies radiothérapiques survenaient malgré le respect de la courbe de tolérance de G. Boden, proposaient une nouvelle courbe parallèle à la précédente mais abaissée par rapport à celle-ci.

Depuis lors des centaines de travaux ont apporté leur contribution à l'étude des myélopathies radiothérapiques, chacun s'attachant à un point particulier : étude clinique étiologique, diagnostique, pathogénique ou anatomo-pathologique.

En 1970, P. Castaigne et coll. comptaient dans la littérature 274 cas de myélopathies radiothérapiques dont 47 anatomiques. Nous y ajouterons les observations de ces trois dernières années.

b) liste des cas :

I - anatomo-cliniques

Nous les classerons avec K. Jellinger et K.W. Sturm (1971) en

cas détaillés

cas brièvement rapportés

cas sans détails histologiques.

- Les cas détaillés :

L.D. Stevenson et R.E. Eckhardt	1945	1 cas
N. Malamud	1954	1 "
H.H. Itabashi et coll.	1957	1 "
I. Lampe	1958	1 "
A. Sebek et coll.	1959	1 "
S. Scheidegger et coll.	1960	1 "
J.B. Dynes et M.I. Smedal	1960	1 "
T.H. Alajouanine et coll.	1961	1 "
K. Balthazar et Coll.	1962	1 "
D. Seitz et H. Kalm	1961	4 "
A. Frank et coll.	1962	1 "
A. Jones	1964	1 "
K. Weingarten et F. Wachtler	1964	2 "
K. Kristensson et coll.	1967	5 "
G. Ossenkopp	1967	1 "
T.P. Hung	1968	1 "
H. Schmidt et K. Müller	1968	1 "
P. Coy et coll.	1969	2 "
P. Henry et coll.	1969	1 "
P. Castaigne et coll.	1970	1 "

- les cas "brefs" :

G. Boden	1948	2 cas
M. Bonduelle et coll.	1958	1 cas
P. Alajouanine et coll.	1959	1 "
C.A. Pallis et coll.	1961	1 "
H. Spiess	1970	1 "

- les cas sans détails histologiques :

N. Schümmelfeder	1960	2 cas
C.A. Pallis et coll.	1961	2 "
W. Sinner	1964	1 "
F. Held et coll.	1964	1 "
A. Verjaal	1964	1 "
E. Fischer	1964	1 "
H.L. Atkins et P. Tretter	1966	1 "
S. Baldus	1966	1 "
R. Raskind	1967	11 "

Auxquels il faut ajouter :

1 cas personnel de M. Cherubino et G. Guccione	1968
les 5 cas personnels de Maier et coll.	1969
les 2 cas " de R. Okeda	1971
les 12 cas " de K. Jellinger et K.W. Sturm	1971
les 4 cas " de P. Henry et coll.	1971
les 7 cas " de J.J. Palmer	1972
les 4 cas " de R.J. Burns et coll.	1972

II - Cliniques

Ne pouvant passer en revue toutes les observations - il faudrait en ajouter 200 environ à celles déjà énumérées - nous ne mentionnerons que les auteurs les plus souvent cités omettant volontairement les observations uniques.

G. Boden présenta dans 3 rapports successifs 20 observations, F. Jacobsson 13, Friedman 10, J.B. Dynes et M.I. Smedal 14, HH. Itabashi et coll. 2, C.A. Pallis et coll. 5, A. Jones 4, J. Vaeth 3, S. Baldus 11, H.L. Atkins et P. Tretter 14, E. Fletcher 4, T.J. Reagan et coll. 10, J.R. Locksmith et coll. 6, H.A.S. Van den Brenk et coll. 21, M. Cherubino et coll. 2, T.L. Phillips et coll. 3, J.G. Maier et coll. 12, P. Coy et coll. 3, B.C. Tan et T.H. Khor 3, N.N. Okhrimento et coll. 4, A. Charbonnel et coll. 4, P. Castaigne et coll. 4, E.F. Eyster et C.B. Wilson 3, P. Henry et coll. 7, O.P. Solheim 5.

B - Historique des formes hypertrophiantes

Parcourant la littérature, nous n'avons pu réunir que deux cas de myélopathie radiothérapique hypertrophiante. Dans les autres en effet, ou bien la myélographie n'est pas mentionnée, ou bien elle est normale ou plus rarement montre une moëlle atrophique.

Dans la quatrième observation de J.J. Palmer, la myélographie montre indiscutablement une grosse moëlle.

Dans la deuxième observation de la thèse de G. Clergue, les images myélographiques sont ininterprétables en raison d'un incident survenu au cours de l'examen qui dut être interrompu mais la vérification anatomique confirme ce que la myélographie a suspecté.

Nous allons reprendre en détail chacune de ces observations

I - L'observation clinique de J.J. Palmer est assez succincte :

En 1958, un homme de 77 ans reçoit un traitement radiothérapique de haute énergie (5.510 rads en 59 j.) sur des champs cervicaux pour un lympho-épithéliome nasopharyngé. Quatre ans plus tard, sans trace de récidence tumorale, il développe une paralysie rapidement progressive du membre supérieur gauche. Les signes neurologiques s'étendent et aboutissent en six semaines à une hémiplégie gauche avec incontinence. L'examen neurologique montre une hémiparésie et une hyperesthésie du côté gauche et une atrophie des muscles de l'éminence thénar gauche.

La ponction lombaire révèle une albuminorachie très élevée à 1,24 g/l.

La myélographie met en évidence un blocage au niveau C7-D1.

Le diagnostic clinique est celui de tumeur métastatique avec compression médullaire.

Le patient refuse toute autre intervention et décède chez lui 4 mois après le début des signes neurologiques.

L'autopsie ne peut mettre en évidence la tumeur escomptée au niveau du blocage myélographique ; par contre l'examen histologique, sur lequel nous reviendrons, montre à ce niveau des lésions radiothérapiques typiques.

II - L'histoire clinique de la malade de G. Clergue est beaucoup plus détaillée mais aussi de plus longue durée :

Une femme de 67 ans en 1961 consulte pour des abcès multiples de l'amygdale rebelles à la thérapeutique. Une biopsie révèle un lymphosarcome.

Le traitement par cobaltothérapie est aussitôt entrepris et la révision dosimétrique montre que la moëlle a reçu de C1 à C5 3300 rads sur 60 jours de mars à juin et de C5 à D2 1000 rads environ dans le même temps.

La malade se porte bien jusqu'en février 1963. C'est à ce moment qu'apparaissent un engourdissement du membre inférieur gauche en même temps que de vives douleurs du membre supérieur droit au niveau des articulations de l'épaule et du coude mais l'examen neurologique ne montre aucun signe objectif.

A la fin du mois surviennent une vive douleur du membre supérieur droit, une douleur moins vive dans le membre supérieur gauche et une gêne motrice du membre inférieur droit ressentie surtout lors de la montée des escaliers, tandis que l'engourdissement du membre inférieur gauche persiste. Quelques jours plus tard, la paralysie s'est complétée au membre inférieur droit et le bras droit est immobilisé par une vive douleur dans les territoires C8-D1 avec irradiation au cou et à la nuque.

L'examen neurologique, outre les signes sensitifs et moteurs déjà signalés, montre que la marche est possible avec steppage du pied droit associé à une marche en fauchant avec hyper-réflexie et réflexes polycinétiques et signe de Babinski au membre inférieur droit. Les autres réflexes sont normaux sauf les abdominaux droits qui ne sont pas retrouvés. Les troubles sensitifs objectifs sont à type d'une hypoesthésie franche globale sans dissociation de tout le membre inférieur gauche remontant en D 10 surmontée d'une bande d'hypoesthésie discrète jusqu'en D5, d'une hyperesthésie dans la région trapézienne droite qui est spontanément douloureuse et d'une diminution de la sensibilité au diapason du membre inférieur gauche.

On note enfin un déficit moteur du trapèze droit en rapport avec une atteinte de la XIème paire crânienne et peut-être un signe de Claude Bernard Horner à droite.

Le liquide céphalo-rachidien contient 0,90 g/l d'albumine.

La manoeuvre de Queckensteadt-Stookey est normale.

Les radiographies du rachis cervical ne montrent pas d'images anormales.

Puis les signes cliniques semblent se stabiliser mais les douleurs restent très vives et handicapantes.

On tente alors une myélographie lipiodolée qui doit être interrompue car la malade fait une syncope heureusement réversible. Les clichés ne sont pas interprétables mais on a cru noter un arrêt du lipiodol en C6.

L'intensité des douleurs fait recourir à l'emploi des opiacées puis on décide une intervention antalgique. La biopsie d'un petit fragment dans une zone où la moëlle apparaît gonflée et nécrotique montre "qu'il s'agit d'une nécrose par radiations ionisantes d'évolution assez récente".

La malade décède quelques jours plus tard d'un infarctus.

L'examen anatomo-pathologique montre bien au niveau de la biopsie et au centre des lésions irradiées une grosse moëlle tuméfiée présentant les caractéristiques histologiques des lésions radiothérapiques.

Nous signalons enfin l'observation 4 de P. Castaigne et coll. où la myélographie lipiodolée faite quelques mois après l'apparition des signes neurologiques avait montré un léger rallen-

tissement du produit de contraste en regard de la zone lésée, faisant suspecter une épидurite métastatique ; il eut pour sanction thérapeutique une deuxième série de rayons qui n'entrava en rien l'évolution.

Une nouvelle myélographie, gazeuse cette fois, pratiquée un an plus tard s'avéra tout à fait normale.

III - OBSERVATIONS

(Service de Radiodiagnostic du Centre François Baclesse
Laboratoire de Neuropathologie et Service de Neuro-
Chirurgie (Dr Adam) du C.H.U. de Caen.)

Observation 1 -

Monsieur P... Alfred, cultivateur, né en 1914, avait été traité au Centre François Baclesse du 10 septembre au 21 octobre 1971 pour un épithélioma malpighien de la base de la langue et de l'épiglotte. La cobaltothérapie délivrée sur des champs cervico-maxillaires et sus claviculaires bilatéraux atteignit 5400 rads. En août 1972 apparut une infiltration scléreuse des téguments de la région sous-maxillaire et cervicale haute. A la fin du mois de septembre 1972, soit un an après l'irradiation, le patient souffrit de douleurs d'allure névralgique à maximum nocturne de la partie gauche du cou et de l'épaule gauche. En octobre 1972 apparut progressivement une parésie proximale du membre supérieur gauche ; à la fin de ce mois lors d'une consultation au Centre François Baclesse on notait outre ce déficit, une diminution de la force musculaire distale du membre inférieur gauche et un signe de Babinski de ce côté. Les douleurs persistaient en C3 - C4 à gauche. Par contre il n'existait aucun trouble sensitif objectif.

Le malade fut hospitalisé dans le service du Docteur Cl. GUIBE à l'Hôpital Mémorial de St Lô, le 20 janvier 1973. On constatait une hémiplégie gauche respectant la face. Au membre supérieur le deltoïde était atrophique, les mouvements effectués sans résistance de : flexion et d'extension du poignet, d'extension de l'avant-bras sur le bras, d'adduction et d'abduction de l'épaule étaient impossibles : par contre la flexion sans résistance de

l'avant-bras sur le bras était conservée. Au membre inférieur gauche la flexion plantaire et la flexion dorsale du pied même sans résistance était impossible, de même la flexion et l'extension de la jambe sur la cuisse, par contre la cuisse pouvait être fléchie sur le bassin. La force musculaire était normale du côté droit. Les réflexes bicipitaux et tricipitaux étaient normaux des deux côtés ; le rotulien gauche était vif, l'achilléen gauche diffusé et polycinétique ; les réflexes ostéo-tendineux du membre inférieur droit étaient vifs. Le réflexe cutané plantaire était en extension à gauche, indifférent à droite. Les réflexes cutanés abdominaux étaient abolis. Sur tout l'hémicorps droit jusqu'au niveau C5 C6 il existait une anesthésie au chaud et au froid et à la douleur et les stimulations cutanées étaient perçues comme des sensations caloriques. Du côté gauche, la sensibilité vibratoire était abolie jusqu'à la base du cou, mais le tact était perçu normalement, la notion de position de l'orteil gauche était perturbée. Le liquide céphalo-rachidien contenait 1,50 g/l de protéines, la manoeuvre de Queckenstedt-Stookey mettait en évidence un blocage. l'examen radiologique du rachis était normal.

Le malade fut transféré, le 30 janvier 1973, dans le service de neurochirurgie du C.H.U. de Caen. L'examen neurologique était en tous points superposable au précédent. La myélographie lipiodolée (Duroliopaque) par voie sous occipitale faite à l'entrée mit en évidence un arrêt du produit de contraste en C3 - C4 avec agrandissement de la colonne opaque en parenthèse, évoquant une néoformation intra-médullaire. Le liquide céphalo-rachidien contenait 33 éléments dont 70 % de polynucléaires, 30 % de lymphocytes, 1,05 g/l de protéines, 0,54 g/l de glucose et 6,82 g/l de chlorures.

A l'intervention, le 2 février 1973, il n'existait pas d'épidurite. Après ouverture de la dure mère en C5, la moelle apparaissait globalement augmentée de volume. Une très minime incision dans le sillon médian postérieur permit d'introduire une petite curette et de prélever un fragment tumoral d'aspect nécrotique blanchâtre, pour examen histologique.

Après l'intervention, une fébricule à 38-39 apparut accompagnée d'une hypotension artérielle et le malade mourut le 10 février 1973, soit quatre mois après l'apparition des premiers signes neurologiques, seize mois après l'irradiation.

La révision dosimétrique montre que le malade a reçu de C1 à C6 5400 rads en 41 jours.

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE

I - L'examen histologique du fragment biopsique mit en évidence un tissu nécrosé où l'on peut reconnaître de nombreux capillaires à paroi considérablement épaissie, d'aspect hyalin ou feuilleté et des amas de cellules mononucléées plus ou moins altérées sans aucune cellule tumorale.

II - Seul le prélèvement de la moelle fut autorisé ; lors de celui-ci on ne vit aucune trace d'épidurite. A la coupe transversale, juste au-dessus de l'incision opératoire, on constate une zone nécrotique brunâtre centro-médullaire.

A l'intervention, le 2 février 1973, il n'existait pas d'épidurite. Après ouverture de la dure mère en C5, la moelle apparaissait globalement augmentée de volume. Une très minime incision dans le sillon médian postérieur permit d'introduire une petite curette et de prélever un fragment tumoral d'aspect nécrotique blanchâtre, pour examen histologique.

Après l'intervention, une fébricule à 38-39 apparut accompagnée d'une hypotension artérielle et le malade mourut le 10 février 1973, soit quatre mois après l'apparition des premiers signes neurologiques, seize mois après l'irradiation.

La révision dosimétrique montre que le malade a reçu de C1 à C6 5400 rads en 41 jours.

EXAMEN NEUROPATHOLOGIQUE

I - L'examen histologique du fragment biopsique mit en évidence un tissu nécrosé où l'on peut reconnaître de nombreux capillaires à paroi considérablement épaissie, d'aspect hyalin ou feuilleté et des amas de cellules mononucléées plus ou moins altérées sans aucune cellule tumorale.

II - Seul le prélèvement de la moelle fut autorisé ; lors de celui-ci on ne vit aucune trace d'épidurite. A la coupe transversale, juste au-dessus de l'incision opératoire, on constate une zone nécrotique brunâtre centro-médullaire.

Après inclusion en paraffine et coloration par le Bleu de Luxol, l'hématéine-éosine, le trichrome de Masson, l'acide phosphotungstique de Mallory, les colorations de Loyez, Van Gieson, Weigert-Hart, le Rouge Congo, la Thioflavine T, le Cristal-violet, plusieurs niveaux de moelle furent examinés.

La nécrose occupe la portion profonde des cordons postérieurs et la base des cornes antérieures ; elle prédomine nettement du côté gauche. Elle s'étend de C2 à C6, est maxima en C4. Son aspect est variable selon les structures touchées.

Les faisceaux de Goll et du Burdach sont entièrement nécrosés mais cette nécrose n'est pas homogène. Elle comprend des plages très claires sans cellules et le long des axes vasculaires des amas compacts de cellules mononucléées très altérées dans lesquels il est impossible de faire la part de ce qui revient à une exsudation périvasculaire. On peut y reconnaître de rares corps granuleux. En bordure de cette zone : gliose atrocytaire modérée sans aspect de glie amoéboïde. Dans la région du faisceau pyramidal direct droit, l'aspect est identique.

Dans la corne antérieure gauche, les neurones ont complètement disparu ; la nécrose est homogène et on ne reconnaît que quelques noyaux gliaux. Dans la corne antérieure droite, les neurones sont en nombre normal mais peu sont intacts, certains ont un aspect de chromatolyse centrale, d'autres sont atrophiés. Les neurones du noyau du spinal contiennent de nombreux grains de lipofuschine P.A.S. +, non éosinophiles. Les cordons latéraux sont démyélinisés, beaucoup plus à gauche qu'à droite, des prolongements fibrillaires issus d'une gliose sous piaie abondante viennent s'y perdre. Les leptoméninges sont épaissies. Les racines antérieures sont démyélinisées, les postérieures sont normales.

Ces lésions sont dominées par les altérations vasculaires présentes dans toutes les régions. Les artérioles sont très nombreuses, leurs parois sont épaissies, la média a pris un aspect homogène de dégénérescence hyaline, fortement éosinophile ou bien un aspect feuilleté, souvent d'épaisseur considérable où l'on ne peut reconnaître les différentes tuniques vasculaires. Ces parois sont colorées en rouge violacé par le P.A.S., en jaune brunâtre par le Van Gieson ; elles ne le sont pas par l'acide phosphotungstique, ni par le colorant de Weigert-Hart ; certaines sont colorées en rose vif par le Rouge Congo mais ne donnent pas de métachromasie au Cristal-Violet.

Les thromboses sont nombreuses, prenant la coloration de Mallory. Les vaisseaux sont entourés d'exsudat présentant les mêmes caractères tinctoriaux, réunissant fréquemment plusieurs d'entre eux. Ils prennent parfois faiblement la coloration de Mallory et certains sont rosés au Van Gieson.

Dans la corne postérieure et le faisceau antéro-latéral, on observe des aspects pseudo-télangiectasiques avec de nombreux capillaires entourés de lymphocytes, d'astrocytes, de rares corps granuleux et de quelques fibroblastes. L'artère spinale antérieure est intacte. Les artères méningées ont subi une dégénérescence hyaline de leur média. Les artères sous piales possèdent une paroi homogène d'aspect hyalin considérablement épaissie.

Au dessous de la zone nécrosée, la démyélinisation des cordons latéraux reste marquée touchant la périphérie et les faisceaux pyramidaux.

L'examen des lames colorées par la Thioflavine T en microscope à rayons U.V. a mis en évidence une fluorescence jaune brillant. Le Rouge Congo n'a pas donné de fluorescence aux U.V. ; par contre, en lumière polarisée, on constate une légère biréfringence.

Observation 2

Monsieur J... Raymond, chauffeur, né en 1917, était porteur d'un épithélioma de la face ventrale de la partie mobile de la base de la langue avec adénopathie sous-maxillaire homolatérale quand il consulta au Centre François Baclesse en mars 1971.

Du 31 mars au 14 mai 1971, il reçut une cobaltothérapie de 5400 rads par des champs maxillaires droit et gauche et cervical sus-claviculaire antérieur. Vers le 15 mars 1972 le malade se plaignit d'un dérobement de la jambe droite à la marche, son médecin traitant notait une hyperéflexie du membre inférieur droit sans signe de Babinski.

Le malade consulta dans le service de neurologie du C.H.U. de Caen le 20 avril 1972. Il existait une diminution de la force musculaire permanente du membre inférieur droit, proximale et distale avec des reflexes rotuliens et achilléens exagérés et un signe de Babinski, une exagération des reflexes ostéotendineux aux membres supérieurs, un signe de Claude Bernard Horner droit. La sensibilité arthrokinétique était normale, par contre le malade ne percevait pas la piquûre sur tout le membre inférieur gauche, ni sur l'ensemble du membre supérieur gauche, ni sur le tronc jusqu'au niveau C4 - C5. La sensibilité au chaud et au froid était abolie dans le même territoire.

La myélographie gazeuse mit en évidence une grosse moelle en C3 - C4 avec disparition de l'espace clair péri-médullaire, de plus des lésions de cervicarthrose, modérées, altéraient les pourtours des trous de conjugaison, surtout à droite. Le L.C.R. contenait 0,46 g/l de protéines, 0,32 g/l de glucose, 6,65 g/l de chlorures et un élément par mm³.

Un nouvel examen neurologique, le 5 juin 1972, mit en évidence une hémiplégie droite respectant la face avec signe de Babinski et reflexes ostéotendineux exagérés, une anesthésie à la douleur, au chaud et au froid de tout l'hémicorps gauche jusqu'à la base du cou, une hypoesthésie tactile du membre inférieur droit, sans trouble de la sensibilité arthrokinétique. Un mois plus tard aux signes précédents s'ajoutaient un signe de Babinski gauche, des troubles sphinctériens et une diminution du reflexe bicipital de ce côté.

La révision docimétrique a montré que la moelle cervicale a reçu en 18 séances et pendant 44 jours, de C1 à C3 5940 rads, de C4 à C7 1296 rads.

Le malade est décédé à son domicile, le 18 juillet 1972, d'une surinfection pulmonaire.

Observation 3

Monsieur P... René, manoeuvre, né en 1908, consulta le 31 mars 1971 au Centre François Baclesse pour des adénopathies cervicales bilatérales et une tumeur du cavum qui s'avéra être un réticulosarcome peu différencié sans cellules de Sternberg.

Une première cobalthérapie fut instituée du 16 avril au 3 mai 1971. Après 8 séances totalisant 2400 rads, elle dut être interrompue à cause d'une vive dysphagie mais fut reprise du 17 au 28 mai 1971. La dose totale s'éleva à 3600 rads.

En août 1971, les adénopathies avaient totalement disparu ainsi que la tumeur du cavum. En septembre 1972 apparurent une sensation "d'engourdissement" de la main gauche, puis quelques semaines plus tard des fourmillements de main et de la jambe gauche. Vers le 15 décembre 1972 le malade remarqua une diminution de la force musculaire du membre inférieur gauche et de la main gauche. En janvier 1973 on constata une hémiparésie gauche respectant la face avec des reflexes ostéotendineux vifs, un clonus du pied et de la rotule, un signe de Babinski gauche, une hypoesthésie de l'hémicorps droit prédominant au membre inférieur mais remontant jusqu'à la base du cou. Le L.C.R. contenait alors : 0,22 g/l de protéines, 7,30 g/l de chlorures, 0,48 g/l de glucose, quelques lymphocytes, pas de cellules anormales. Du 7 au 14 février 1973, le malade reçut, par voie intraveineuse, 9 mg de Caryolysine et 4 mg d'Oncovin. Fin février 1973 apparaît une diminution de la force musculaire de la main droite.

La myélographie gazeuse faite le 27 février 1973 montra une grosse moelle fusiforme en regard de C3 à C5 avec disparition de l'espace clair pré et rétro médullaire. Le L.C.R. contenait 0,18g/l

de protéines, 0,48 g/l de glucose et 7 g/l de chlorures. L'examen cytologique (filtre millipore) révéla de rares macrophages, quelques lymphocytes et des polynucléaires altérés assez abondants.

En mai 1973 le membre inférieur droit devint déficitaire. Depuis lors l'examen du malade ne s'est pas modifié. Il a été récemment examiné à son domicile par l'un de nous : le patient est grabataire, amyotrophique, il ne peut se tenir debout. Les deux membres inférieurs sont complètement paralysés en extension et hypertoniques, les pieds fixés en varus équin.

Au membre supérieur gauche, l'avant bras est fléchi sur le bras de façon invincible, la force musculaire du biceps est relativement conservée, aucun autre mouvement ne peut être exécuté. Au membre supérieur droit la force musculaire du biceps, triceps, deltoïde, long supinateur est conservée, celle des extenseurs et fléchisseurs du poignet est nulle.

A la main, seules la flexion des doigts et l'opposition du pouce sont possible permettant au patient de saisir un verre et d'utiliser une fourchette. Les reflexes ostéotendineux sont exagérés aux membres inférieurs avec signe de Babinski bilatéral, ils le sont généralement aux membres supérieurs avec signe de Hoffman bilatéral.

Le malade se plaint de fourmillements de la main droite, déclenchés ou augmentés par une stimulation tactile, il ne ressent aucune douleur. Tous les modes de sensibilité, y compris la pallesthésie sont abolis aux deux membres inférieurs et sur le tronc jusqu'à un niveau C2 - C3. La notion de position des orteils est ignorée. Au membre supérieur gauche la sensibilité tactile est abolie dans les territoires C6 à D1, la pallesthésie n'est conservée qu'en regard de la tête humérale, la sensibilité douloureuse et thermoalgésique n'a disparu qu'à la main.

Le membre supérieur droit est le siège d'une anesthésie tactile complète et d'une anesthésie thermo-algésique à partir de C5 vers l'extrémité. Le diapason n'est pas perçu au-dessous du coude. La notion de position des doigts est méconnue des deux côtés. Le malade est en rétention d'urine et ne peut s'exonérer spontanément.

Le délai d'apparition des signes neurologiques fut de 16 mois après la fin du traitement radiothérapique. La revision dosimétrique montre que la moelle a reçu en C3 - C4 7000 rads du fait de recoupement accidentel des champs cervical supérieur et sus claviculaire bilatéraux postérieurs. De C1 à C6 elle a reçu 5400 rads.

Observation 4

Monsieur M... Louis, manutentionnaire, né en 1925, consulte le 5 août 1971 au Centre François Baclesse pour un épithélioma du sinus pyriforme gauche associé à une adénopathie jugulo-carotidienne basse homolatérale. Du 23 août au 10 septembre 1971 il reçut une cobalthérapie de 2700 rads sur la lésion et les adénopathies en 9 séances. Du 8 au 27 novembre 1971, après un évidement carotidien gauche, une nouvelle dose de 2700 rads fut délivrée sur la lésion et les territoires ganglionnaires selon la même technique.

En juillet 1972, le malade commença à souffrir de douleurs cervicales intenses entraînant de l'insomnie, siégeant dans les territoires C2 à C4 et irradiant vers les deux épaules. De plus la flexion de la tête déclenchait des impressions de décharge électrique parcourant le rachis de haut en bas, puis les deux membres inférieurs jusqu'aux talons. A ce signe de Lhermitte s'ajoutaient des fourmillements d'apparition spontanée aux membres inférieurs et un besoin de remuer sans arrêt les jambes.

Une myélographie gazeuse faite le 11 août 1972 mit en évidence une disparition des espaces clairs pré et rétro-médullaires de C1 à C5. Cette grosse moelle a un aspect hypertransparent non homogène tout à fait anormal.

Après cet examen les fourmillements devinrent généralisés aux quatre membres alors que les douleurs cervicales s'atténuèrent. La marche devint très difficile si bien qu'au mois de septembre 1972 elle ne pouvait plus se faire qu'avec l'aide de deux personnes. En décembre 1972, le malade ne pouvait se lever seul de son fauteuil, puis apparurent des épisodes de rétention vésicale.

Depuis avril 1973 l'état neurologique demeure stationnaire. Il existe un syndrome pyramidal des quatre membres, beaucoup plus marqué du côté gauche. Le membre inférieur gauche est très hypertonique. Les reflexes rotuliens et achilléens sont vifs et polycinétiques, il existe un signe de Babinski et un clonus du pied et de la rotule, la force musculaire est diminuée tant à la racine qu'à l'extrémité. Par contre, elle est normale au membre inférieur droit sauf en ce qui concerne la flexion dorsale du pied mais les reflexes ostéotendineux sont exagérés et le cutané plantaire en extension. Le membre supérieur gauche est le siège d'une hypertonie en flexion avec hyperéflexie, signe de Hoffmann, diminution de la force musculaire distale. Au membre supérieur droit la force musculaire est normale, les reflexes ostéotendineux sont vifs mais le signe d'Hoffmann manque.

A l'inverse du syndrome pyramidal, les troubles sensitifs prédominent sur l'hémicorps droit : au membre inférieur il existe une anesthésie à tous les modes jusqu'à mi-cuisse, la notion de position de l'orteil est très perturbée ainsi que l'épreuve du talon sur le genou. Au membre supérieur on met en évidence une anesthésie complète et à tous les modes (y compris la sensibilité arthrokinétique) de la main et une anesthésie thermoalgésique en C6 - C7 - C8. Du côté gauche la sensibilité tactile et thermo-algésique est bien perçue, la palesthésie est abolie aux membres supérieur et inférieur ainsi que la notion de position des orteils.

Le signe de Lhermitte a disparu, mais le patient signale des douleurs fulgurantes fréquentes aux membres inférieurs.

Le délai entre la fin du traitement et le début des signes neurologiques fut de 8 mois. La révision dosimétrique montre que la moelle a reçu 2700 rads avant l'intervention et 2700 rads en période post-opératoire.

Observation 5

Monsieur M... René, menuisier, né en 1911, fut traité par cobalthérapie du 16 juin au 27 juillet 1970 pour un épithélioma malpighien de la vallécule droite débordant sur la base de la langue et la paroi du pharynx, qui s'était révélé par des douleurs à la déglutition et une adénopathie sous angulo maxillaire droite en janvier 1970. Il reçut 5400 rads par des champs cervicaux et sus claviculaires bilatéraux à raison de 1000 rads par semaine en 3 séances. Ce traitement fut bien supporté mais une récurrence locale fit instituer en décembre 1970 une chimiothérapie intra-artérielle (8 injections de 50 mg de méthotrexate dans la carotide externe) et pratiquer une électrocoagulation des lésions linguales.

En avril 1971, le malade se plaint de douleurs du conduit auditif externe droit tandis qu'apparaissait un oedème cervical post-radiothérapique. En octobre 1971, la marche devint difficile du fait d'une diminution de la force musculaire au membre inférieur gauche. En même temps apparaissaient une gêne motrice de la main gauche et des douleurs cervico sus claviculaires gauches. En février 1973 les douleurs persistaient inchangées ; au déficit de l'hémicorps gauche s'ajoutait une parésie des membres supérieur et inférieur droit réalisant une quadriplégie asymétrique. Les reflexes ostéo-tendineux étaient tous présents mais plus vifs à gauche tant au membre supérieur qu'inférieur, le cutané plantaire était en extension des deux côtés. Il existait une hypoesthésie tactile et thermoalgésique des quatre membres et du tronc remontant jusqu'au niveau C4 - C5. A la même époque apparurent des troubles de notion de position des orteils et des troubles sphinctériens.

Le L.C.R. contenait : 0,56 g/l de protéines, 0,46 g/l de glucose, 7,45 g/l de chlorures et quelques lymphocytes, la recherche de cellules anormales fut négative.

La myélographie gazeuse mit en évidence une grosse moelle de C2 à C5 sans signe de compression, ni canal étroit. Les segments sus et sous jacents étaient normaux. Les mouvements d'extension et de flexion du rachis cervical n'apportèrent aucun élément particulier. Le malade mourut à son domicile le 14 février 1973 d'une surinfection pulmonaire et dans un état de cachexie.

La révision dosimétrique montre que la moelle de C1 à C4 a reçu 5400 rads en 18 séances pendant 41 jours. Le délai a été de 15 mois entre la fin de la radiothérapie et le début des signes neurologiques.

IV - ETUDE CLINIQUE DES MYELOPATHIES POST-RADIOTHERAPIQUES

On distingue de nombreuses formes cliniques de myélopathie post-radiothérapique en raison de différents facteurs : le mode de rayonnement utilisé lui-même fonction du type de tumeur irradié, le délai d'apparition des signes neurologiques annonçant la myélopathie, la diversité de ces signes neurologiques, l'évolution de la myélopathie, sans oublier la notion de terrain.

T.J. Reagan, J.E. Thomas et Jr M.Y. Colby (1968) regroupent ces variétés en quatre grands syndromes parmi lesquels nous distinguerons et opposerons, avec P. Castaigne et Coll., deux formes : transitoire et durable.

A - La forme transitoire.

Elle se résume à quelques signes sensitifs purement subjectifs et souvent bénins, à type de fourmillements ou d'engourdissements des membres inférieurs (G. Boden) ou, le plus communément, à un signe de Lhermitte : impression de décharges électriques successives le long du rachis cervical ou cervico-dorsal, parfois des membres inférieurs, déclenchée par la flexion du cou (G. Boden et A. Jones). Il peut s'agir aussi de véritables douleurs parcourant le rachis de haut en bas.

Elle apparaît après un délai variant de 15 jours à 15 mois avec une plus grande fréquence aux alentours de 2 à 3 mois, ne s'accompagne d'aucune perturbation de l'examen neurologique ni du liquide céphalo-rachidien et disparaît spontanément en 2 à 9 mois, sauf dans 3 cas de la littérature où s'est développée secondairement

une myélopathie durable (J.B. Dynes et M.I. Smedal : cas 1 ; M.L. Atkins et P. Tretter : cas 1 ; J. Wachtler : cas 1). Deux vérifications anatomiques, quelques mois après la fin des paresthésies, ne montrèrent aucune lésion médullaire ou, tout au plus, une discrète pâleur myélinique des cordons latéraux (d'où la sobriété des signes cliniques) (P. Castaigne et coll.).

D'une façon générale, cette forme bénigne ne retient pas beaucoup l'attention puisqu'on n'en retrouve la description que dans environ quarante cas de la littérature, même si, pour T.J. Reagan et Jr M.Y. Colby, c'est peut-être la forme la plus courante.

B - La forme durable.

Il serait plus exact de dire "les formes durables" car on en distingue plusieurs : nous rappellerons brièvement quelques formes très rares avant de nous attarder sur la forme la plus fréquente : la myélopathie post-radiothérapique progressive chronique.

- la première réalise une force motrice pure caractérisée par l'atteinte sélective des cellules de la corne antérieure, d'où le nom de "syndrome de la corne antérieure" qui lui a été donné. Elle peut toucher les extrémités supérieures et inférieures. M.M. Greenfield et F.M. Stark appelaient cette variété "lower motor neurone disease" à propos de trois observations de myélite dorso-lombaire survenue après irradiation d'adénopathies rétropéritonales, métastatiques d'un cancer du testicule. L'aréflexie, la présence de fasciculations, l'amyotrophie, la paralysie flasque (quand elle survient), l'absence de troubles sensitifs plaident en faveur de l'atteinte électorale des neurones de la corne antérieure.

- la deuxième forme se définit par un tableau de déficit moteur d'installation brutale (F.L. Phillips et F. Buschkle ; A. Charbonnel) ou en quelques jours (S. Coy et coll.) ou en quelques semaines (T.L. Phillips et F. Buschkle), probablement en rapport avec un infarctus médullaire, lui-même secondaire à des lésions radiothérapeutiques des vaisseaux. A ce début très soudain succède une paraplégie ou une quadriplégie puis le tableau clinique se stabilise.

- d'autres formes, enfin, représentent autant de cas particuliers par leur topographie ou le caractère inhabituel du tableau clinique.

Chez le malade de M. Bonduelle et Coll. il existait un syndrome suspendu en C7 - C8 portant à la fois sur la motricité et la sensibilité.

Dans l'observation 4 de maladie de Hodgkin rapportée par P. Castaigne et coll. un discret syndrome sensitivo-moteur périphérique atteignait la partie distale des membres supérieurs et les reflexes, sauf les bicipitaux, étaient abolis, alors que le niveau lésionnel supérieur se situait en C8 - D1.

Dans plusieurs observations de K. Jellinger et K.W. Sturm, le niveau supérieur des troubles neurologiques dépasse d'au moins deux segments le niveau supérieur des lésions histologiques. On conçoit bien l'existence d'une zone de transition comportant de graves désordres fonctionnels et aussi que les racines rachidiennes dans leur trajet oblique puissent être touchées par le faisceau de rayons bien au-dessous de leur origine.

- la myélopathie post-radiothérapique progressive chronique : elle représente les 8 ou 9/10èmes des cas rapportés dans la littérature. Souvent appelée aussi "tardive" elle survient effectivement dans la majorité des cas après un intervalle libre de 1 à 2 ans en moyenne, avec des extrêmes allant de 3 à 70 mois et même 13 ans (M.M. Greenfield et F.M. Stark - G. Boden- J.G. Maïer). Nous la définirons par la constitution progressive de signes d'atteinte médullaire en un minimum d'un mois en soulignant l'importance de la notion d'intervalle libre, entre l'irradiation et les premiers signes neurologiques, qui caractérise le myélopathie post-radiothérapique.

Les premiers signes cliniques sont en général des signes sensitifs subjectifs touchant la partie distale d'un ou des deux membres inférieurs, plus rarement des membres supérieurs (impression de brûlures, de fourmillements, d'engourdissement) ou objectifs (constatation d'une hypoesthésie thermique lors de la toilette, par exemple).

Un début par une parésie d'un ou des deux membres inférieurs est également fréquent.

Il est des signes révélateurs beaucoup plus rares : des paresthésies des membres supérieurs (M. Bonduelle et coll.), un déficit d'un hémicorps (L.D. Stevenson et R.E. Eckhardt), des douleurs causalgiques de la région irradiée, des secousses cloniques d'un membre inférieur (H.L. Atkins et P. Tretter).

A ces premiers signes fait suite rapidement un double syndrome moteur et sensitif objectif : en un à six mois généralement parfois en quelques années (cas 2 de F. Wachtler), le syndrome va

gagner la racine des membres inférieurs, puis le tronc, et parfois même les membres supérieurs selon le siège de la nécrose, en même temps que la bilatéralité s'accuse.

Le tableau associant troubles moteurs et sensitifs réalise souvent un syndrome de Brown-Sequard. On le retrouve dans 22 cas sur 47 observations anatomo-cliniques. Fréquemment incomplet, il est le plus souvent réduit à un syndrome pyramidal du côté irradié et à un syndrome spino-thalamique du côté opposé avec quelquefois des signes pyramidaux frustes réalisant alors une paraplégie spasmodique asymétrique et d'intensité variable (J.D. Rivett - Report of two cases of paraplégia - J.G. Maier et coll.)

- la tétraplégie représente la deuxième variété clinique et peut succéder à un syndrome de Brown-Sequard ou être d'emblée bilatérale. Souvent les troubles ne sont pas symétriques, la sensibilité extra-lemniscate étant plus atteinte du côté opposé à celui où le déficit est le plus important. Les troubles sensitifs portent surtout sur la sensibilité thermique et douloureuse. Les sensibilités tactiles discriminatives et arthro-kinétiques sont moins souvent touchées. Rare à cet égard est l'observation de H.H. Itabashi et coll. où la notion de position segmentaire était abolie aux quatre membres.

La règle de C.A. Pallis qui veut que la limite supérieure des troubles sensitifs corresponde au niveau de la zone irradiée est très souvent en défaut et un important décalage a maintes fois été souligné (Th. Alajouanine et coll. 1961 ; J.B. Dynes et M.I. Smedal 1960 ; T.P. Hung - 1968 ; P. Castaigne et coll. 1970). Elle se trouve en effet souvent largement au-dessous de celle-ci mais son évolution est ascendante et tend à s'en rapprocher. Par ailleurs, une irradiation des racines rachidiennes n'est pas exclue, donnant lieu dans ce

cas à des signes sus-jacents qui peuvent prêter à confusion.

Une forme pyramidale pure est très rarement réalisée (M. Bonduelle et coll. ; cas 4 de J.B. Dynes et M.I. Smedal), de même une forme à prédominance sensitive avec anesthésie à tous les modes au-dessous d'un niveau (cas 2 de E. Fletcher - Eyster).

Une atteinte du neurone périphérique réalise un déficit moteur s'accompagnant d'amyotrophie assez rarement rencontrée (cas 2-4-5 de P. Henry et coll. avec main d'Aran - Duchenne, 3 cas de M.M. Greenfield et F.M. Stark, 1 cas de A. Pallis et coll. ; 1 cas de Th. Alajouanine et coll. ; 1 cas de Jellinger et K.W. Sturm, 2 cas de J.G. Maier et coll.). Cette atteinte peut être isolée ou se surajouter à un syndrome pyramidal réalisant un tableau de pseudo-sclérose latérale amyotrophique. Il est en fait difficile de préciser si cette atteinte du neurone périphérique se situe au niveau de la corne antérieure ou à un niveau radiculaire ou même plexuel.

Généralement les troubles sphinctériens sont tardifs et de mauvais pronostic. Les douleurs de la zone irradiée souvent très intenses sont signalées chez la malade de G. Clergue où elles furent traitées par cordotomie et chez un patient de E. Fletcher Eyster. Un signe de Claude Bernard du côté de l'irradiation est mentionné dans quelques observations (M. Bonduelle - C. Clergue - E. Fletcher Eyster - H.L. Atkins).

Enfin à ces signes médullaires peuvent s'associer des paralysies des nerfs crâniens rapportées à une fibrose radiothérapique des différents plans cervicaux ou à une nécrose haut située (ainsi la XIème paire dans l'observation de C. Clergue).

L'évolution de la myélopathie peut se faire de deux manières

a) une fois les signes neurologiques installés, on note une période de stabilisation quasi-constante ou, en tout cas, une évolution très ralentie (d'une durée de 17 années chez un malade de C.A. Pallis). Le décès peut être alors en rapport avec la néoplasie primitive, quelquefois de nombreuses années plus tard (6 ans dans un cas de J.B. Dynes et M.I. Smedal) mais il peut être le fait d'un accident intercurrent, en particulier une thrombose carotidienne d'origine radiothérapique (K. Jellinger et K.W. Sturm). Même dans les observations qui paraissent stabilisées une aggravation tardive doit toujours être redoutée. Ainsi un malade de C. Weingarten et Wachtler constitua une paraplégie 6 ans après un syndrome de Brown-Sequard radiothérapique demeuré stable.

b) à l'opposé, certaines formes évoluent inexorablement vers la mort ; le niveau des signes neurologiques se rapproche progressivement du niveau irradié et le malade devient grabataire. La durée moyenne de la survie est de 1 mois à 1 an après la constitution du tableau clinique, parfois 2 ans, rarement plus. Une aggravation brutale peut d'ailleurs venir terminer l'évolution. Dans une observation de S. Baldus, une ostéite radiothérapique grave de C2 à C5 s'associant à la myélomalacie, le patient mourut brusquement lors d'un changement de position.

Quelle que soit la traduction de la myélopathie, trop souvent le terme en est le décès du malade (dans 199 cas sur 210 pour P. Castaigne et coll.) et, pour les survivants, la constitution d'une grave infirmité.

La mort n'est presque jamais due au cancer initial dont on a pu constater très souvent la guérison mais le plus souvent à des complications urinaires ou respiratoires (J.J. Palmer), parfois aussi à une aggravation brutale, secondaire à une nouvelle irradiation pratiquée sur le diagnostic erroné de métastases posé trop souvent sans preuves (cas 2 de C.A. Pallis, J.D. Rivett et bien d'autres encore)

Rappelons cependant pour tenter d'apporter une note optimiste à ce sombre tableau, les cinq observations de O.P. Solheim (Oct. 1971) : 5 malades traitées respectivement pour un carcinôme de l'hypopharynx, un carcinôme du nasopharynx, deux carcinomes de la thyroïde et une maladie de Hodgkin développèrent toutes les 5 une myélopathie radiothérapique progressive chronique dans les délais habituels et sous des formes plus ou moins sévères. L'évolution fut très variable selon les cas puisque 3 d'entre elles moururent au bout de 3, 4 et 6 ans, mais de leur affection primitive alors que leur myélopathie, sauf pour l'une d'elles, avait considérablement régressé. Les 2 survivantes revues respectivement au bout de 7 ou 9 ans avaient elles aussi considérablement récupéré (peut-être grâce à la physiothérapie intensive) bien que l'une d'entre elles ait présenté à un certain moment de l'évolution de la maladie une incontinence fécale.

P. Henry et coll. signalaient dans leur 4ème observation une régression des signes neurologiques avec un recul de deux ans ; Van der Brenk en 1968 rapportait également 6 cas de myélopathie progressive sur 21 qui avaient régressé. Le cas 10 de J.B. Dynes et M.I. Smedal était comparable.

En conclusion : devant des signes d'atteinte médullaire survenant chez un malade un certain temps après l'irradiation d'une tumeur maligne, on conçoit avant de porter le diagnostic de myélopathie post-radiothérapique et afin de pouvoir le faire, la nécessité d'investigations et d'examens complémentaires, le premier diagnostic évoqué chez un tel malade étant celui de métastases intra ou extra-médullaires.

Les examens complémentaires :

1°) la radiographie du rachis :

il faut éliminer toute étiologie osseuse : métastase ou toute autre cause osseuse d'irritation médullaire en regard de la zone de nécrose. Il n'est pas rare d'ailleurs de constater des lésions radiothérapiques du contour osseux au niveau irradié : K. Jellinger et K.W. Sturm en signalent dans 8 cas sur 12.

2°) la ponction lombaire destinée à étudier les composants du liquide céphalo-rachidien ainsi que les variations de sa pression par la manœuvre de Queckensteadt-Stookey (permettant d'objectiver un éventuel blocage).

Dans un nombre non négligeable de cas, l'étude du liquide céphalo-rachidien montre une protéinorachie élevée de signification péjorative car souvent liée à une évolution fatale, beaucoup plus rarement une augmentation de la glycorachie qui reste inexpliquée. Les chlorures sont normaux et le contenu cellulaire en général peu modifié : on ne note pas en particulier de cellules anormales.

3°) La myélographie est un temps capital de l'examen radiologique et du diagnostic de myélopathie radiothérapique. Gazeuse ou lipiodolée, la myélographie visualise la moelle et l'espace péri-médullaire.

Si l'on passe en revue les différentes observations de la littérature comportant une myélographie, on s'aperçoit que la myélographie s'avère normale ou, beaucoup plus rarement, montre une moelle atrophique au niveau des lésions radiothérapiques. Quelques auteurs ont vu confirmer cette atrophie en pratiquant une laminectomie exploratrice (J.B. Dynes et M.I. Smedal ; T.J. Reagan et Jr M.Y. Colby ; P. Coy et coll. ; P. Henry et coll.). Une myélographie normale ou objectivant une atrophie médullaire sera donc un argument supplémentaire en faveur du diagnostic de myélite radiothérapique et contre celui de néoformation intra-médullaire. En revanche, comme nous le verrons, la constatation d'une grosse moelle n'est pas incompatible avec une myélopathie radiothérapique.

V - EXAMEN ET DISCUSSION DES CINQ OBSERVATIONS PRESENTEES

Au point de vue clinique, il y a lieu d'opposer notre première observation aux quatre autres qui n'ont de remarquable que la découverte d'une grosse moelle à la myélographie.

A - Les quatres dernières observations

Le tableau ci-contre résume l'histoire de la maladie de chacun de nos malades dont les principales étapes sont les suivantes :

Il s'agit de quatre hommes âgés, respectivement, les trois premiers de 54, 63 et 46 ans en 1971, le quatrième de 52 ans en 1970 qui consultent pour ce qui se révèle être une tumeur maligne :

- épithélioma de la face ventrale de la partie mobile de la base de la langue avec adénopathie sous-maxillaire homolatérale pour le premier.

- réticulosarcome du cavum avec adénopathies cervicales bilatérales pour le second.

- épithélioma du sinus piriforme gauche associé à une adénopathie jugulo-carotidienne basse homolatérale pour le troisième.

- épithélioma malpighien de la vallécule droite débordant sur la base de la langue et la paroi du pharynx accompagné d'une adénopathie sous-angulo-maxillaire du même côté pour le quatrième.

Soit, quatre tumeurs de la sphère O.R.L.

Ces différents cancers ont reçu en commun un traitement par cobaltothérapie dont les modalités sont très voisines les unes des autres :

OBS.	LOCAL.	DOSE	LATENCE	DÉBUT	SIGNES	L.C.R.	MÉLO.	ÉVOL.
2 J (1917)	Langue (P. mobile) (III - 1971)	5 400 r. C1 - C3 : 5940 C4 - C7 : 1296	10 mois	Discret déficit M.I.D. R.O.T. + à D	S. Pyr. M.I.D. R.O.T. vifs M.S. Claude Bernard Horner D Hypoesthésie G ↓ P. Pyr. G D Bicipital G # O Tr. sphinct.	0,46	Grosse moelle C3 - C4 + Arthrose	Décès 18-7-1972 4 mois
3 P (1908)	Réticulo Sarc. Adéno-cerv. (III - 1971)	3 600 C3 - C4 : 7000 C1 - C6 : 5400	16	Paresthésies - M.S.G. - M.I.G. Déficit	Hémi-parésie G sauf face Spino-thal. D Déficit M.S.D. puis M.I.D.	0,22	Moelle fusiforme C3 - C5	Stationn. Quadrupl. (Tr. sphinct)
4 M (1925)	Sinus Pyriforme G (VII - 1971)	2 700 2 700	8	Douleurs C2 → C4 Paresthésies M.I. M.S.	Paraplégie Tr. sphinct. ↓ S. Pyr. 4 MB Anesthésie M.S., M.I., sup. et prof. à D prof. à G		Grosse moelle C1 - C6	Stationn.
5 M (1911)	Base de la langue (I - 1970)	5 400	15	Déficit M.I.G. → M.S.G. Douleurs cervic.	Déficit 4 M.B Hypoesthésie → C4 - C5 Tr. sphinct.	0,56	Grosse moelle C2 - C6	Décès 14-2-1973 16 mois

- dans la première de nos quatre observations = 5400 rads par des champs maxillaires droit et gauche et cervical sus-claviculaire antérieur, distribués à raison de trois séances par semaine.

La révision dosimétrique montrait que la moelle cervicale avait reçu en 18 séances et pendant 44 jours, de C1 à C3 5940 rads de C4 à C7 1296 rads.

- dans la deuxième = cobaltothérapie en deux temps, la première série de rayons ayant été interrompue en raison d'une vive dysphagie : d'abord 8 séances totalisant 2400 rads

puis 15 jours plus tard, reprise de la radiothérapie, la dose totale s'élevant à 4000 rads distribués de la même façon que dans la première observation.

La révision dosimétrique montrait que la moelle avait reçu en C3-C4 7000 rads du fait de recoupement des champs cervical supérieur et sus-claviculaire bilatéraux postérieurs, de C1 à C6 5400 rads.

- dans la troisième = cobaltothérapie de 2700 rads sur la lésion et les adénopathies en 9 séances dans un premier temps. 8 semaines plus tard, une nouvelle dose de 2700 rads fut délivrée sur la lésion et les territoires ganglionnaires après évidemment carotidien gauche.

La révision dosimétrique montrait que la moelle avait reçu 2700 rads avant l'intervention et 2700 rads en période post-opératoire.

- dans la quatrième = 5400 rads par des champs cervicaux et sus-claviculaires bilatéraux à raison de 5 séances par semaine, la récurrence tumorale à l'endroit irradié n'ayant pas eu recours à la radiothérapie mais à une chimiothérapie intra-artérielle et à une électrocoagulation des lésions linguales.

La révision dosimétrique montrait que la moelle avait reçu de C1 à C4 5400 rads en 18 séances pendant 41 jours.

En résumé : - dans les deux premiers cas, des résultats thérapeutiques satisfaisants étaient obtenus avec une seule série de cobaltothérapie si l'on ne tient compte de la dysphagie du deuxième malade qui dut faire interrompre temporairement l'irradiation.

- dans le troisième cas, l'importance de la tumeur dut faire recourir à une radiothérapie pré et post-opératoire.

- dans le quatrième cas, la radiothérapie dut être complétée par une chimiothérapie et l'électrocoagulation des lésions cancéreuses qui avaient récidivé mais, même dans ces deux derniers cas, les résultats thérapeutiques étaient considérés comme satisfaisants.

La période de latence entre la fin de la radiothérapie et l'apparition des premiers signes neurologiques est respectivement de 10, 16, 8 et 15 mois avec une fréquence moyenne de 12 mois 1/4, chiffres qui sont en accord avec ceux cités dans le chapitre précédent.

Le tableau clinique se caractérise par :

a) au début : des signes neurologiques variés selon les malades : déficit d'un membre inférieur chez le premier, engourdissement puis fourmillements du membre supérieur s'étendant au membre inférieur du même côté chez le second, douleurs cervicales, signe de Lhermitte et paresthésies des membres inférieurs chez le troisième.

déficit d'un membre inférieur puis du membre supérieur homologue accompagné de douleurs dans la région irradiée chez le dernier.

Soit différentes modalités :

- signes purement moteurs
- signes sensitifs subjectifs isolés
- signes moteurs et sensitifs associés

touchant également membres inférieurs et supérieurs.

b) une aggravation rapidement extensive :

- en moins de 3 mois chez le premier malade, le syndrome déficitaire inaugural et ne touchant que le membre inférieur droit s'accompagnait, lors d'une consultation 1 mois plus tard, d'un signe de Babinski du même côté, d'une hyper-réflexie aux membres supérieurs, d'un signe de Claude Bernard Horner droit et d'une anesthésie thermo-algésique de l'hémicorps gauche jusqu'à un niveau C4 - C5.

Lors d'un second examen neurologique 1 mois 1/2 plus tard, le tableau clinique était celui d'une hémiparésie droite respectant la face, d'une anesthésie thermo-algésique de l'hémicorps gauche atteignant la base du cou et d'une hypoesthésie tactile du membre inférieur droit sans troubles de la sensibilité profonde, signes qui devaient se compliquer peu après d'une atteinte de type pyramidal du membre inférieur gauche, de modifications des réflexes au membre supérieur du même côté en particulier le réflexe bicipital n'était pas retrouvé et de troubles sphinctériens.

- de façon un peu moins rapide, on voit succéder chez le deuxième malade aux troubles sensitifs du début un syndrome déficitaire de l'hémicorps gauche respectant la face avec hyper-réflexie

tendineuse, signe de Babinski et une hypoesthésie contro-latérale remontant jusqu'à la base du cou. Ces différentes atteintes se sont étendues et complétées progressivement et, bien que depuis 6 mois, on constate une stabilisation, un examen récent à domicile a montré un malade grabataire et amyotrophique présentant une paraplégie spasmodique prédominant aux membres inférieurs (où la paralysie est totale) et du côté gauche, une atteinte sphinctérienne et des troubles complexes des sensibilités superficielle et profonde mais prédominant aux membres inférieurs et sur le tronc.

- aux douleurs cervicales intenses de la région irradiée, au signe de Lhermitte et aux fourmillements des membres inférieurs qui furent les premiers signes accusés par le troisième malade font suite une extension des fourmillements aux quatre membres et une paraplégie rendant la marche presque impossible même avec appui, bientôt compliquée d'épisodes de rétention vésicale, ceci en l'espace de 4 mois.

Depuis avril 1973, l'état neurologique est resté stationnaire : il existe un syndrome pyramidal des quatre membres beaucoup plus marqué à gauche. Seule la force musculaire du membre supérieur droit est épargnée. Les troubles sensitifs, eux, prédominent sur l'hémicorps droit : troubles de la sensibilité superficielle et profonde à droite, à gauche la sensibilité tactile et thermoalgésique est bien perçue mais la sensibilité profonde est très perturbée.

- le quatrième malade qui se plaignit de difficultés à la marche en rapport avec un déficit du membre inférieur gauche, d'une gêne motrice de la main du même côté et de douleurs dans la région irradiée, revu 16 mois plus tard, accusait les mêmes douleurs mais l'hémi-parésie gauche s'était transformée en quadriplégie asymétrique et on constatait une hypoesthésie tactile et thermoalgésique de quatre membres et du tronc jusqu'au niveau C4-C5, une atteinte de la sensibilité profonde et des troubles sphinctériens.

En conclusion : d'une façon générale le niveau des signes neurologiques correspond à la zone médullaire irradiée. Ces signes sont proches de ceux déjà cités à propos des formes communes de myélopathie post-radiothérapique avec une particularité : l'atteinte précoce des membres supérieurs.

c) une évolution variable selon les cas :

- le premier et le quatrième malade sont décédés : le premier par surinfection pulmonaire, 14 mois après la fin de la radiothérapie et 4 mois après le début des signes neurologiques. Le quatrième, de surinfection pulmonaire également et dans un état cachectique, 30 mois 1/2 après la fin de la radiothérapie et 16 mois après l'apparition des premiers signes neurologiques.

Les chiffres de la littérature montrent que, dans la majorité des cas, le décès survient entre 7 et 15 mois après les premiers signes neurologiques, les extrêmes allant de 1 à 32 mois, avec deux exceptions : 50 mois chez un malade de J.J. Palmer, 17 ans chez un malade de C.A. Pallis.

- chez le deuxième et le troisième malade, l'état neurologique demeure stationnaire depuis plusieurs mois mais l'infirmité est très lourde. Remarquons cependant que ces deux malades ont présenté des troubles sphinctériens dont nous avons souligné la signification péjorative (d'ailleurs confirmée chez les deux patients décédés).

Dans aucun de ces quatre cas, on ne note de récurrence de la tumeur primitive.

Les examens complémentaires se sont révélés particulièrement riches en renseignements :

- l'examen du liquide céphalo-rachidien :

l'albuminorachie était augmentée chez les deux malades décédés (le fâcheux pronostic qui souvent l'accompagne se trouvant là aussi confirmé), tandis qu'elle est normale chez le deuxième malade et que, chez le troisième, il n'est pas noté de ponction lombaire.

Le glucose et les chlorures étaient normaux ainsi que le nombre d'éléments cellulaires.

- la myélographie gazeuse :

elle montrait dans les quatre cas une image très inhabituelle de grosse moelle cervicale contrastant avec les aspects de moelle normale ou plus rarement atrophique des cas de la littérature.

Le premier cas présentait en effet en C3 - C4 une grosse moelle avec disparition de l'espace clair péri-médullaire, image doublement modifiée par des lésions de cervicarthrose, d'ailleurs modérées, qui altéreraient le pourtour des troncs de conjugaison, surtout d'un côté.

Le deuxième cas montrait une grosse moelle fusiforme en regard de C3 à C5 avec disparition de l'espace clair pré et rétro-médullaire.

Chez le troisième malade l'image entre C1 et C5 était celle d'une grosse moelle d'aspect hypertransparent non homogène avec disparition de l'espace clair pré et rétro-médullaire.

L'image myélographique du quatrième malade était celle d'une grosse moelle sans signe de compression ni canal étroit, les segments sus et sous-jacents étant normaux.

Ces résultats de la myélographie méritent une discussion sur deux points :

1°) diverses causes d'erreur peuvent se présenter dans la lecture radiographique et tomographique :

- le canal étroit, soit constitutionnellement, soit du fait de protrusion discale étagée ; dans ce cas, la moelle est de taille normale mais la colonne d'air pré et rétro-médullaire est réduite à une mince bande ou bien n'est pas visible du tout. On en fait le diagnostic par des mensurations sur les clichés tomographiques de face et de profil.

- l'incurvation du rachis cervical : dans ce cas le plan de coupe tomographique risque d'être tangent, si bien qu'en raison de cette incidence la région de la moelle tangente à ce plan peut sembler épaissir contrairement à la région éloignée du plan de tangence qui semble, elle, amincie par comparaison.

- si le plan de coupe n'est pas parfaitement médian, l'image est celle d'un faux aspect inhomogène mais, dans ce cas, on ne voit pas bien les épineuses.

2°) la découverte d'une cervicarthrose chez un malade qui a été irradié pour un cancer dans le territoire correspondant et qui présente des signes de myélite radiothérapique peut aussi poser un problème, la moelle paraissant hypertrophiée au-dessus et au-dessous de la protusion cervicarthrosique qui vient à son contact. Ce fut d'ailleurs le cas pour notre deuxième malade. On a été amené dans un cas semblable à recourir à l'épreuve du traitement : la guérison par élongation leva rapidement le doute. A l'opposé, chez un patient de R.J. Burns, la décompression chirurgicale n'entrava pas l'évolution.

La moelle peut encore se trouver comprimée par une ostéonécrose vertébrale. S. Baldus a présenté une observation où une telle myélomalacie entraîna le décès subit du malade lors d'un changement de position.

D'autres cas, nombreux, ont été signalés par E.F. Fischer, C.A. Pallis, K. Jellinger et K.W. Sturm.

B - La première observation

Nous l'analyserons séparément parce qu'elle se présente sous une forme pseudo-tumorale.

Il s'agit d'un homme de 57 ans en 1971, traité par cobaltothérapie au Centre François Baclesse pour un épithélioma de la base de la langue et de l'épiglotte.

La dose administrée sur des champs cervico-maxillaires et sus-claviculaires bilatéraux atteignit 5400 rads. On note 10 mois après la fin de la radiothérapie une infiltration scléreuse des téguments dans la région sous-maxillaire et cervicale haute et 1 mois plus tard le patient se plaint de douleurs névralgiques à maximum nocturne de la partie gauche du cou et de l'épaule gauche

(on note des doubleurs semblables dans différentes observations de P. Henry et coll., G. Clergue, F. Fletcher - Eyster et R.J. Burns).

12 mois exactement après la fin de la radiothérapie, des troubles moteurs apparaissent, touchant à la fois membres supérieur et inférieur du côté gauche, à savoir : un déficit proximal du membre supérieur gauche qui devient bientôt total et s'accompagne d'un signe de Babinski gauche sans troubles sensitifs. En même temps, la force musculaire distale diminue au membre inférieur gauche.

15 mois après l'irradiation, le tableau clinique se présente de la façon suivante : hémiplégie gauche respectant la face avec atrophie du deltoïde, hyper-réflexie ostéotendineuse aux membres inférieurs et signe de Babinski gauche. Aux membres supérieurs, les réflexes sont normaux et symétriques. La sensibilité vibratoire est abolie sur l'hémicorps gauche jusqu'à la base du cou et la notion de position segmentaire de l'orteil gauche est perturbée. La sensibilité thermo-algésique n'est pas perçue sur l'hémicorps droit : jusqu'à un niveau C5-C6 toutes les stimulations entraînées sont intégrées comme des perceptions caloriques.

On vérifie l'intégrité osseuse sur des radiographies qui se révèlent normales.

La ponction lombaire, par contre, montre un blocage partiel mis en évidence par la manoeuvre de Queckensteadt-Stookey et l'albuminorachie est très élevée : 1,54 g/l.

La myélographie lipiodolée (duriliopaque) par voie sous-occipitale pratiquée les jours suivants en service de neurochirurgie confirme les découvertes de la ponction lombaire en montrant un arrêt du produit de contraste en C3-C4 avec agrandissement de la

colonne opaque en parenthèses, évoquant une néoformation intra-médullaire. Le liquide céphalo-rachidien contient 33 éléments dont 70 % de polynucléaires, 30 % de lymphocytes, 1,05 g/l de protéines, 0,54 g/l de glucose et 6,82 g/l de chlorures.

L'intervention exploratrice montrera une moelle globalement augmentée de volume sans épidurite et permettra de prélever pour examen histologique (qui, nous le verrons, devait confirmer la nature radiothérapique des lésions médullaires) un fragment tumoral blanchâtre d'aspect nécrotique.

L'évolution est rapide : une hyperthermie à 38-39° accompagnée d'hypotension artérielle emporte le malade les jours suivants, 4 mois après le début des signes neurologiques et 16 mois après l'irradiation.

En conclusion : nous sommes donc en présence d'un cas de myélopathie post-radiothérapique progressive chronique confirmé par l'examen anatomo-pathologique et survenant dans les délais habituels chez un homme encore jeune soigné par cobaltothérapie pour une tumeur maligne.

L'évolution rapidement aggravante aboutissant au décès en 4 mois ne retiendrait pas l'attention de façon particulière si les examens complémentaires ne montraient l'image pseudo-tumorale signalée, tout à fait inhabituelle.

Essai d'individualisation d'une forme hypertrophiante.

Aussi rares que soient les cas de myélopathie radiothérapique hypertrophiante, ils ne peuvent cependant être discutés, les images myélographiques étant suffisamment démonstratives et confirmation anatomo-pathologique de la nature radiothérapique des lésions venant à l'appui de chacun d'eux.

Rappelons les deux seules observations de la littérature partageant avec les nôtres cet aspect de grosse moelle :

1°) le cas 4 de J.J. Palmer. C'est le plus proche de notre cinquième observation.

Il s'agit d'un homme de 77 ans traité en 1958 pour un lympho-épithélioma nasopharyngé par radiothérapie de haute énergie (2 MeV) sur des champs cervicaux (la dose-tumeur étant de 6085 rads et la dose-moelle de 5510).

Quatre ans plus tard, soit après une période de latence très longue, sans trace de récurrence tumorale, il développe une paralysie rapidement progressive du bras gauche. Les signes neurologiques évoluent en l'espace de six semaines vers une hémiplegie gauche compliquée d'incontinence. L'examen neurologique montre en outre une hyperesthésie de tout le côté gauche. On note également une atrophie, rare, des muscles de l'éminence thénar gauche.

La protéïnorachie est très élevée : 1,24 g/l et la myélographie montre un bloc complet au niveau de C7-D1.

Le diagnostic clinique fut celui de tumeur métastatique avec compression médullaire.

Le malade refusa la laminectomie décompressive proposée et mourut peu après, environ 4 mois après les premiers signes neurologiques.

L'autopsie ne put mettre en évidence de tumeur au niveau du blocage mais une moelle gonflée, nécrotique, et les constatations anatomo-pathologiques étaient en faveur d'une myélopathie post-radiothérapique.

Cette observation offre de nombreuses analogies avec notre première observation, en particulier :

- le déficit du membre supérieur gauche avec atrophie musculaire, retrouvée également dans notre observation, peut être attribué à une lésion radiothérapique des racines antérieures ou des motoneurones. Une atteinte périphérique des membres supérieurs a été mentionnée, comme nous l'avons déjà signalé dans 7 observations de P. Henry et coll. ; K. Jellinger et K.W. Sturm et J.J. Palmer avec des signes électromyographiques dans l'une d'elles (J.J. Palmer).

- la protéinorachie très élevée
- le blocage myélographique

2°) le cas 2 de G. Clergue.

Une femme de 67 ans consulte en 1961 pour des abcès à répétition de l'amygdale droite rebelles aux thérapeutiques habituelles. Une biopsie amygdalienne révèle qu'il s'agit d'un lympho-sarcome.

La malade est alors soumise à une cobaltothérapie de mars à juin 1961, pendant lesquels elle reçoit une dose de 5840 rads tissulaires sur l'amygdale (en 60 jours). La révision dosimétrique montre que la moelle a reçu environ 3300 rads de C1 à C5 et une dose inférieure à 1000 rads de C5 à D2.

Malgré un amaigrissement important au moment de l'irradiation qui, dans l'ensemble, est bien tolérée, la malade connaît un répit jusqu'en février 1963.

A ce moment, soit vingt mois après la fin de la radiothérapie, elle se plaint d'un engourdissement du membre inférieur gauche en même temps que de vives douleurs du membre supérieur droit au niveau des articulations de l'épaule et du coude.

Trois jours plus tard apparaissent des sensations vertigineuses mais l'examen clinique est négatif.

Le 22 février surviennent une vive douleur du membre supérieur droit, une douleur moins vive dans le membre supérieur gauche et une gêne motrice du membre inférieur droit gênant la marche lors de la montée des escaliers tandis que l'engourdissement du membre inférieur gauche persiste.

Le 28 février : le membre inférieur droit est paralysé et le bras droit immobilisé par une vive douleur au niveau de l'épaule droite. De plus, la malade accuse une douleur dans les territoires C8-D1 avec irradiation au cou et à la nuque.

A l'examen : - marche possible en fauchant avec steppage du pied droit.

- réflexes ostéo-tendineux vifs et polycinétique au membre inférieur droit avec signe de Babinski.

- réflexes abdominaux abolis à droite
- sensibilité :
 - a) subjective : douleur trapézienne à droite.
 - b) objective : hypoesthésie franche globale sans dissociation de tout le membre inférieur gauche remontant en D 10 surmontée d'une bande d'hypoesthésie discrète jusqu'en D 5. Hyperesthésie dans le territoire des troubles subjectifs.
- Diminution de la sensibilité au diapason du membre inférieur gauche.
- atteinte de la XIème paire crânienne caractérisée par un déficit moteur du trapèze droit.

Les examens complémentaires montrent :

- une albuminorachie élevée à 0,90 g/l.
- une épreuve de Queckensteadt-Stookey non perturbée.
- des radiographies vertébrales normales de C7 à D1.
- peut-être un signe de Claude Bernard Horner à l'examen ophtalmologique.

Fin avril, les douleurs sont particulièrement vives au niveau du membre supérieur droit, dans le cou et la nuque.

Une tentative de myélographie lipiodolée manque d'être fatale à la malade qui fait une syncope avec arrêt respiratoire et cardiaque, heureusement réversible. On a cru constater un arrêt du lipiodol en C6 mais les clichés sont pratiquement ininterprétables.

Le 27 mai, intervention antalgique devant l'acuité des douleurs qui ont obligé à recourir aux opiacées. La moelle apparaît un peu gonflée dépolie, d'aspect laiteux évoquant une nécrose sur un peu plus d'un segment au niveau de C4 où l'on prélève un petit fragment pour examen histologique.

Celui-ci montre qu'il s'agit d'une nécrose par radiations ionisantes d'évolution assez récente.

La malade devait décéder quelques jours plus tard par insuffisance cardiaque faisant suite à un infarctus.

L'examen anatomo-pathologique sur lequel nous reviendrons devait confirmer les résultats de la biopsie en montrant une moelle fortement tuméfiée au niveau de C4 et de C5.

En conclusion :

Cette forme hypertrophiante de myélopathie post-radiothérapique ne doit donc pas être méconnue en raison de l'aspect pseudo-tumoral inhabituel des images médullaires et aussi des sanctions thérapeutiques qui seront totalement opposées selon le diagnostic porté.

VI - DIAGNOSTIC

A - Diagnostic positif

La clinique seule ne permet pas de poser avec certitude le diagnostic de myélopathie post-radiothérapique.

Cependant la conjonction de certains éléments (qui ne sont pas pour autant pathognomoniques) plaide en faveur de ce diagnostic :

- antécédents d'une radiothérapie ayant inclus la moelle dans son champ (nous préciserons dans le chapitre "Etiologie" l'importance des doses de rayons administrées, toute radiothérapie ne se compliquant pas, heureusement, d'atteinte médullaire).

- la notion d'un intervalle libre entre l'irradiation et l'apparition des premiers signes.

- l'allure évolutive des signes neurologiques puis le ralentissement ou même la stabilisation du tableau clinique.

C.A. Pallis et coll. ajoutent :

Le niveau lésionnel des signes cliniques doit correspondre aux segments de moelle irradiée.

Ceci n'est pas toujours vérifié comme nous l'avons cité plus haut. La limite supérieure des troubles sensitifs se trouve en effet souvent largement au-dessous de la zone irradiée mais au cours de l'évolution ascendante elle tend à s'en rapprocher (Th. Alajouanine, J.B. Dynes et M.I. Smedal ; T.P. Hung ; P. Castaigne).

De plus, il se peut que des racines rachidiennes aient été touchées par l'irradiation, laissant supposer un niveau trompeur sus-jacent.

Quand la clinique reste hésitante, on conçoit l'intérêt des examens complémentaires qui seront systématiques et permettront souvent de trancher entre deux diagnostics.

B - Diagnostic différentiel

Il se pose dans deux conditions :

- I - Il est simple dans les formes avec myélographie gazeuse ou lipiodolée normale, c'est-à-dire non hypertrophiantes ou atrophiques.

Dans ce cas, on éliminera une compression médullaire, par métastase osseuse ou épidurale, et une tumeur intra-médullaire.

Se posent cependant :

A - le problème de la myélopathie cervicarthrosique : nous avons vu que la protrusion cervicarthrosique peut donner des images trompeuses sus et sous-jacentes de grosse moelle et combien de causes d'erreur peuvent fausser la lecture radiographique et tomographique. Plus complexe encore est le problème de la cervicarthrose associée à la myélopathie radiothérapique. Un essai thérapeutique peut orienter le diagnostic dans un sens ou dans l'autre selon les résultats obtenus. Ce fut le cas chez ce malade de R.J. Burns où la myélographie révéla un aspect de bloc partiel extra-dural en regard du disque

C4 - C5 dû à un ostéophyte. L'échec de la décompression chirurgicale qui n'empêcha pas l'aggravation des signes neurologiques signe la nature radiothérapique des lésions.

B - la possibilité d'images anormales de la vertèbre qui ne sont ni des métastases ni d'origine arthrosique mais une nécrose osseuse radiothérapique. Là encore les deux affections peuvent être associées.

C - les syndrômes para-néoplasiques (B. Lechevalier Entretiens de Bichat 1969). Ce sont des affections qui s'observent au cours d'un cancer mais sans relation mécanique avec lui et qui disparaissent après la guérison de ce dernier. Elles peuvent toucher indifféremment la moelle et le système nerveux périphérique.

a) les myélopathies para-néoplasiques

Il peut être très difficile de rapporter au système nerveux central ou au système périphérique certaines de ces manifestations parmi lesquelles on distingue :

- des formes motrices pures : elles réalisent des tableaux assez voisins de la sclérose latérale amyotrophique associant un syndrome pyramidal à des signes d'atteinte du neurone moteur périphérique sans troubles sensitifs. Les lésions anatomiques atteignent le faisceau pyramidal et les cornes antérieures de la moelle. On peut cependant rencontrer aussi quelques troubles sensitifs associés.

- des formes sensibles pures : paresthésies variées dysesthésies, parfois douleurs fulgurantes. Aux membres inférieurs on constate des troubles de la sensibilité arthro-kinétique avec aréflexie tendineuse ou hyperéflexie. Les lésions histologiques se manifestent par une démyélinisation des cordons postérieurs de la moelle et des ganglions des racines postérieures mais aussi par une atteinte des faisceaux spinothalamiques, pyramidaux et cérébelleux (Schapiro 1930 ; Graveleau, Pourquet et Morin 1954). On a obtenu des résultats thérapeutiques intéressants avec une vitaminothérapie B1, B6 ou B12 par voie parentérale.

b) les neuropathies périphériques para-néoplasiques ce sont des syndromes polynévritiques ou polyradiculonévritiques dominés par des troubles sensitifs, une aréflexie, souvent une dissociation albumino-cytologique. L'évolution peut se faire vers une paraplégie flasque. Dans ce cas les nerfs ne sont pas infiltrés par des cellules anormales mais le siège des lésions de démyélinisation, d'atteinte cylindraxile et les lésions dégénératives s'étendent aux cordons postérieurs de la moelle.

D - Les polyradiculonévrites par envahissement carcinomateux :

elles sont dues à des méningites carcinomateuses dont le diagnostic est fait par l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien qui montre des cellules malignes.

E - les myélopathies nécrosantes transverses ou
subaiguës :

On a vu s'installer en quelques jours chez des malades porteurs d'une maladie de Hodgkin, depuis plusieurs années en général, des troubles sensitifs subjectifs puis une paraplégie flasque avec niveau sensitif net et des troubles sphinctériens, sans aucun signe clinique ou radiologique de compression. L'évolution est rapidement mortelle. On trouve à l'examen anatomo-pathologique un foyer de myélomalacie segmentaire affectant la substance grise aussi bien que les cordons latéraux, surtout dans les régions dorsale moyenne ou cervico-dorsale. On pense qu'il s'agit d'une myélomalacie en rapport avec une compression des vaisseaux à destinée médullaire ou bien encore certains auteurs proposent une étiologie allergique (P. Castaigne - 3 cas de nécrose démyélinisante). Un tel tableau clinique doit faire pratiquer rapidement une radiographie vertébrale pour éliminer une compression brutale par une vertèbre granulomateuse.

F - les affections générales

Toutes les affectations du système nerveux peuvent se rencontrer chez un malade irradié pour un néoplasme mais il faut surtout penser aux neuropathies carentielles (avitaminoses B1 - B6 - PP - B12). En général, la symptomatologie est cependant suffisamment évocatrice.

En conclusion : devant un malade présentant des signes d'atteinte médullaire un certain temps après le traitement radiothérapique d'une tumeur maligne voisine de la moelle

- 1°) toujours garder en mémoire la notion de radiothérapie
- 2°) situer le niveau lésionnel des signes neurologiques par rapport à la zone médullaire irradiée
- 3°) si les examens complémentaires ne peuvent donner de renseignements suffisants, discuter les différents diagnostics sus-cités en retenant l'hypothèse la plus vraisemblable.

II - Diagnostic différentiel des formes hypertrophiques

C'est essentiellement celui des métastases intra-médullaires (L. Belmusto et G. Owens) : la progression des signes neurologiques est rapide dans cette affection et aboutit très vite au tableau de myélite transverse complète. L'atteinte motrice précède l'atteinte sensitive qui est d'ailleurs inconstante. La clinique peut être très riche et variée en raison de la multiplicité des lésions éventuelles mais elle reste relativement pauvre et d'apparition tardive en regard de l'importance de la tumeur, le tissu nerveux étant plus refoulé qu'atteint ou détruit par la tumeur, tant que cette compression est bien supportée, la clinique reste muette.

La myélographie peut mettre en évidence un blocage partiel ou total comparable à celui que l'on peut rencontrer dans les formes hypertrophiantes mais dans les deux affections cette image n'est pas constante. L'albuminorachie est alors augmentée.

Le décès est en général rapide (quelques semaines à quelques mois après l'apparition des signes neurologiques) mais on peut voir des survies supérieures à un an.

Rappelons cependant que les métastases intra-médullaires sont très rares bien que, pour L. Belmusto et coll., elles soient peut-être plus fréquentes qu'il n'est classique de le dire.

D.F. Benson ne totalisait dans la littérature de 1889 à 1960 que 24 cas, et ajoutait 3 observations personnelles.

F.B. Walker et J.W. Landers montraient que sur 1096 autopsies de cancéreux, le système nerveux central était touché dans 36 % des cas mais la moelle dans 5 % seulement de ceux-ci, soit dans 10 cas.

P.C. Meyer et T.G. Reah rapportaient en 1953 un cas non relaté par D.F. Benson, ce qui élevait le total à 38 observations.

Dans l'ordre de fréquence décroissante, nous classerons les métastases en fonction de la tumeur primitive :

- poumon	16 cas
- sein	4 cas
- rein	3 cas
- mélanôme	3 cas
- tumeurs surrénales	1 cas
- maladie de Hodgkin	1 cas

2°) il faudrait admettre que la métastase hypothétique se soit développée dans la moelle au niveau irradié ou bien qu'elle préexistât à l'irradiation sans avoir été influencée par elle, ce qui paraît peu vraisemblable.

Enfin, le diagnostic de compression extra-médullaire ne saurait être retenu dans les formes hypertrophiantes, l'image médullaire dans ce cas est en effet celle d'une moelle atrophique et non d'une grosse moelle.

VII - ETIOLOGIE

Nous intégrerons nos propres observations et celles de J. Palmer et de G. Clergue aux autres formes de myélopathie post-radiothérapique car nous ne connaissons pas de facteurs étiologiques particuliers aux formes hypertrophiantes.

La fréquence des myélopathies post-radiothérapiques durables varie selon les auteurs dans la proportion de 1 à 12 % des cas irradiés (K. Jellinger et K.W. Sturm), fréquence d'autant plus difficile à apprécier que bon nombre de myélopathies radiothérapiques a été probablement longtemps ignoré ; le diagnostic porté sans preuves était celui de métastases. Par ailleurs, une grande quantité d'observations manque de détails ou cliniques ou concernant les techniques de radiothérapie.

De nombreux auteurs se sont attachés à reconnaître et continuent à étudier les causes de cette affection afin d'en tirer des mesures prophylactiques. Ils ont, pour ce faire, passé en revue les différentes circonstances de survenue en insistant tout particulièrement sur la relation à la dose de rayons.

1 - La fréquence : le risque réel est difficile à estimer. Citons quelques chiffres :

D.W. Smithers et al (1943)	:	1/66	soit environ	1,5 %
M.M. Greenfield et F.M. Stark (1948)	:	3/180	"	1,07 %
F. Jacobsson (1951)	:	13/322	"	3,8 %
J. Vaeth (1965)	:	3/323	"	0,9 %
Friedman (1954)	:	10/100	=	10 %
H.A.S. Van den Brenk et al (1968)	:	21/239	soit environ	8,8 %
T.J.Reagan et Colby (1968)	:	1/290	"	0,3 %

Une moyenne de chiffres aussi dissemblables ne signifierait rien, les cas n'étant pas comparables. D'une façon générale, on peut cependant en déduire qu'en égard au nombre de malades traités le nombre de myélopathies post-radiothérapiques est relativement restreint - sur 1018 dossiers de myélopathies recueillis en 16 ans, T.J. Reagan et coll. ne signalent que 10 cas de myélopathie post-radiothérapique - bien que certains auteurs (P. Henry et coll.) suggèrent que nombre de malades meurent avant d'avoir eu le temps de développer une myélopathie.

2 - l'âge et le sexe : ils ne jouent aucun rôle direct dans le déterminisme de la myélopathie progressive post-radiothérapique qui peut survenir à toutes les périodes de la vie adulte (T.J.Reagan et coll.) et touche indifféremment hommes et femmes mais ces deux données interviennent si l'on considère l'affection néoplasique initiale (ainsi la maladie de Hodgkin touche essentiellement l'adulte jeune). Nos cinq observations concernent, elles, cinq hommes dont les âges varient de 46 à 63 ans. Le malade de J.J. Palmer était un homme de 77 ans et celui de G. Clergue une femme de 67 ans.

3 - l'affection irradiée : dans plus de la moitié des cas le néoplasme irradié intéresse la sphère O.R.L. : pharynx, hypopharynx, larynx, base de la langue (G. Boden ; N. Malamud et coll. ; HH. Itabashi et coll. ; C.A. Pallis et al. ; K. Kristensson et al. ; T.J. Reagan et al. ; B.C. Tan et T.H. Khor ; P. Henry et coll. ; J. Palmer).

Le deuxième groupe d'affections irradiées est celui des réticulopathies malignes, maladie de Hodgkin surtout mais aussi maladie de Brill-Symmers, lympho ou réticulosarcome (G. Boden ; J.B. Dynes ; T.J. Reagan et coll. ; P. Castaigne et coll. ; P. Henry et coll.).

Un certain nombre de cas correspond à des néoplasmes médiastinaux ou thoraciques, cancers des bronches, de l'oesophage et du sein essentiellement (J.B. Dynes et coll. ; C.A. Pallis et coll. R.G.A. Ferrero et J.M. Obarrio ; T.J. Reagan et coll. ; P. Coy et coll. E.F. Eyster). Illustrant ces différentes localisations tumorales, J. PALMER présentait en 1972 sept cas anatomo-pathologiques concernant 2 tumeurs de la sphère O.R.L. ; 1 lymphome, 1 lymphosarcome, 1 cancer bronchique, 1 cancer de l'oesophage et 1 cancer du testicule.

Une étude statistique faite sur 222 cas de la littérature donne les chiffres suivants (P. Castaigne et coll.) :

- cancers de la sphère O.R.L.	122
- cancers du poumon et du médiastin	31
- cancers cervicaux (à l'exclusion de la maladie de Hodgkin et de l'oesophage)	30
- cancers du testicule	13
- cancers de l'oesophage	9
- cancers du sein	9
- maladie de Hodgkin	7
- sarcome costal	1

Pour notre part, nous avons 5 cancers O.R.L. dont un lymphosarcome cervical.

4 - le temps de latence : nous avons déjà souligné que c'est un des caractères essentiels des myélopathies post-radiothérapiques. Il existe en effet toujours un intervalle libre entre la fin de la radiothérapie et les premiers signes cliniques. D'une durée moyenne qui se situe aux alentours de 12 mois, il peut cependant varier entre des extrêmes allant de 3 à 156 mois.

Pour G. Clergue la période de latence possède un intérêt pronostic certain et varie selon la forme de gravité de la myélopathie. Dans les formes graves, les temps de latence s'étendraient de 10 à 22 mois, dans les formes de gravité moyenne de 6 à 15 mois, dans les formes bénignes de 1 à 6 mois. Ces chiffres regroupent bien entendu la majorité des cas mais ne sauraient être absolus. Ainsi cette malade de P. Henry et coll. (cas 2) atteinte d'une maladie de Hodgkin qui connaît un répit de 6 mois entre la fin de la radiothérapie et les premiers signes neurologiques et décède 5 mois plus tard. De même, un malade de Palmer (cas 5) irradié pour un cancer de l'oesophage connaît une rémission de 6 mois avant les premières manifestations cliniques de myélopathie et décède 13 mois plus tard. Le cas 1 de P. Henry, une maladie de Brill-Symmers, est caractérisé par un temps de latence de 29 mois et le malade est encore en vie 21 mois après les premiers signes neurologiques (donc latence importante pour une forme moyenne).

5 - la radiothérapie

Dans la préface de l'ouvrage de MM. ABBATUCCI et coll. "Techniques de télécobalthérapie radicale", M. le Pr TUBIANA écrivait : "de tout temps, le radiologiste s'est trouvé enfermé entre deux exigences contradictoires, celle de délivrer une dose

suffisamment élevée à la tumeur pour avoir le maximum de chances de la guérir et celle de respecter les tissus sains ; mais pour une même dose délivrée à l'ensemble de la tumeur, le risque d'accident varie énormément en fonction des conditions techniques de traitement. La marge de sécurité qui était relativement grande en radiothérapie classique a beaucoup diminué en radiothérapie de haute énergie (utilisée en France depuis 1953), dans la mesure même où les limites du faisceau sont devenues plus précises et où la bonne tolérance immédiate des tissus permet de délivrer des doses très élevées dont les effets secondaires peuvent être redoutables. C'est des données pratiques : l'orientation des différents faisceaux, leur dimension, leurs rapports avec les tissus sains et la tumeur, que dépendent la répartition des doses dans l'organisme et, en définitive, la guérison ou l'échec du traitement".

Depuis longtemps cette relation dose à effets - effets utiles et effets secondaires nuisibles - a fait l'objet de nombreuses études et c'est bien d'effets retardés qu'il s'agit en matière de myélopathie post-radiothérapique. G. Boden, en 1948, fut le premier à présenter un travail destiné à attirer l'attention sur le danger des radiations pour le tissu nerveux. Ses premières études portèrent sur 161 cas où la moelle cervicale avait été touchée par les radiations et il les répartissait en 2 groupes : dans le premier, toute la région cervicale avait été incluse dans le champ du rayonnement ; le deuxième groupe avait été traité par la méthode des petits champs utilisée en raison de la proximité de la tumeur avec la moelle. Il rassemblait ensuite dans un tableau les coordonnées de chaque cas

concernant : les doses-tumeur et les doses-moelle, la dimension des champs, la durée totale du traitement et ses effets secondaires. Il obtenait ainsi sur les 145 cas du premier groupe 3 myélopathies transitoires et 3 myélopathies progressives. Sur les 16 cas du deuxième, il notait 1 cas de myélopathie transitoire et le même nombre de formes progressives que dans le premier groupe. Dans un autre tableau, il consignait les données étiologiques, cliniques et l'évolution. Comparant ces résultats, G. Boden proposait une courbe dite de tolérance à ne pas dépasser sous risques de lésions médullaires. Dans la technique à larges champs (supérieurs à 10 cm. de moelle irradiée), les doses limites acceptées étaient de 3500 r. en 17 jours, dont l'équivalent biologique est de 3500 à 4500 rads en 21 jours, 3700 à 4800 rads en 28 jours, 4100 à 5200 rads en 44 jours. Pour les petits champs, la dose limite était de 4500 rads en 17 jours, 2000 r. par jour et 5000 r. en 17 jours entraînant le plus souvent des lésions irréversibles, de même que l'incidence passait de 4 % dans la méthode des larges champs à 25 % avec celle des petits champs. Ces chiffres sont le plus souvent exprimés en rads : unité d'énergie caractérisant les effets biologiques des rayons X, équivalente à 100 ergs par gramme de tissu et considérée comme plus précise et satisfaisante que le roentgen.

Poursuivant l'étude des myélopathies post-radiothérapiques dont il distinguait des formes bénignes, moyennes et graves, G. Clergue tentait de faire la synthèse des doses moelle déclenchantes dans chacune de ces formes et retenait les chiffres suivants :

- formes graves : 10 484 r. à 3 300 r.
- formes moyennes : 8 000 r. à 3 000 r.
- formes bénignes : 3 250 r. à 3 000 r.

constatant ainsi qu'il existait une certaine proportionnalité entre la dose reçue par la moelle et la gravité du syndrome.

L'expérience montra qu'à plusieurs reprises ceci ne fut pas vérifié, ce qui amena C.A. Pallis en 1961 à proposer d'abaisser les courbes de tolérance de G. Boden en réduisant les doses de 20 % soit :

- pour les champs supérieurs à 10 cm, 3300 rads en 42 jours
- pour les champs inférieurs à 10 cm, 4300 rads dans le même temps.

De la même façon Fletcher et MacComb (1962) établissaient un niveau "safe-dose" de = 5000 rads en 5 semaines avec le fractionnement habituel.

H.L. Atkins et P. Tretter (1966) proposaient 4750 rads en 25 séances

J.P. Locksmith et W.E. Powers (1968 = 3000 rads en 21 jours

P. Coy et al. (1969) = 3750 rads en 3 à 4 semaines.

Certains malades, cependant ont développé une myélopathie en dépit des faibles doses administrées, respectant largement les courbes de tolérance. C.A. Pallis et coll., pour l'expliquer, faisaient alors appel à la notion d'idiosyncrasie. K. Jellinger et K.W. Sturm constataient un effet que sur les 12 cas de myélopathie post-radiothérapique qu'ils présentaient, 10 se trouvaient au-dessous de la courbe de G. Boden et 6 au-dessous de celle de C.A. Pallis et Franke.

Outre les notions de dose donnée à la tumeur et dose reçue par la moelle (compte-tenu de l'absorption osseuse) et de durée totale du traitement, on s'apercevait de l'importance plus grande encore de la technique de distribution du rayonnement, c'est-à-dire du nombre de séances et de la dose par séance. D'où, pour les radiothérapeutes, le souci d'adopter la meilleure technique afin d'obtenir les meilleurs résultats thérapeutiques et d'éviter ou de limiter les effets secondaires.

Dans leur ouvrage cité ci-dessus, MM. Abbattucci et coll. écrivaient : "la mise en route d'un traitement par irradiation transcutanée nécessite les temps successifs suivants :

- définition du volume tumoral et du volume cible (tumeur + extension ganglionnaire)
- repérage du volume cible par rapport à un système de référence.
- choix d'une technique d'irradiation s'efforçant de réaliser les conditions optimales (dose tumorale minimale et maximale souhaitée, respect des doses de tolérance aux tissus sains et aux organes critiques).

S'efforcer de guérir un cancer par les radiations oblige à prendre des risques. La dose cancéricide est le plus souvent proche de la dose de tolérance des tissus sains. Si, dans la crainte de complications, on donne une dose tumorale trop faible, on s'expose à un échec et à la reprise évolutive du cancer. Si la dose est trop forte, on s'expose à des radio-lésions irréversibles pouvant même menacer la vie du malade. Il faut s'efforcer de contrôler avec le maximum de précision tous les paramètres de l'irradiation et en particulier :

- la répartition topographique des doses
- la dose totale choisie qui dépend des dimensions du volume-cible et du type histologique de la tumeur.
- la répartition chronologique des doses = durée totale du traitement (étalement), nombre de séances effectuées (fractionnement)".

Ces deux derniers facteurs interviennent dans l'efficacité biologique de l'irradiation : à doses égales, l'efficacité biologique est d'autant plus faible que l'étalement et le fractionnement sont plus grands.

H.L. Atkins et P. Tretter, G.C. Verity, T.C. Philips et F. Buschke se sont attachés tout particulièrement à cette étude.

Il semble qu'on puisse actuellement s'appuyer sur les travaux de F.W. Ellis ; si l'on appelle :

n = le nombre de séances

T = la durée totale du traitement

N.S.D. = la Nominal Standard Dose

(qui concerne les tissus sains) parfois exprimée en R.E.T. (rad équivalent thérapeutique).

On peut calculer la dose totale correspondante (T.D.) à l'aide de la formule suivante établie par Ellis :

$$T.D. = N.S.D. \times n^{0,24} \times T^{0,11}$$

Inversement, on peut calculer la N.S.D. d'un traitement si l'on connaît la dose totale et les facteurs chronologiques.

Dans ces conditions, T.L. Philipps et F. Buschkle trouvent une bonne corrélation entre l'incidence des myélopathies et la N.S.D.

Rappelons cependant une fois encore que les formes durables de myélopathie radiothérapique peuvent s'observer avec des doses similaires à celles des formes transitoires.

Pour G. Verity le type de la tumeur jouerait dans le déterminisme de ces formes. Il s'agit surtout de tumeurs de la série des "lymphomes".

I - Les formes communes

La moelle cervicale est atteinte dans la majorité des cas car c'est aussi la région médullaire la plus souvent irradiée mais on rencontre proportionnellement moins d'atteintes dorsales en égard, par exemple, au nombre de cancers du poumon irradiés (K. Jellinger et K.W. Sturm). Des lésions radiothérapiques de la moelle lombaire ont été signalées à plusieurs reprises (M.M. Greenfield et F.M. Stark ; J.G. Maier et coll.).

A l'inverse des autres tissus, la triple atteinte cellules, vaisseaux et collagène n'est pas homogène dans le système nerveux central. En effet si les lésions vasculaires sont prédominantes, les neurones, eux, résistent remarquablement.

Macroscopiquement la moelle peut être normale ou atrophique (R.J. Burns et coll. ; P. Castaigne et coll. ; S. Scheidegger). Dans ce dernier cas, le foyer malacique est moins jeune. Cependant au cours des myélopathies radiothérapiques le gonflement volontiers asymétrique (P. Castaigne et coll. ; T.P. Hung ; H.H. Itabashi) est noté par beaucoup d'auteurs (R.J. Burns ; G. Clergue ; J.J. Palmer) et contraste avec l'aspect normal de la myélographie gazeuse (le tableau clinique est alors le plus souvent celui d'un syndrome de Brown-Sequard par atteinte de l'hémi-moelle).

Les leptoméninges en regard de la zone lésée sont parfois épaissies, fibreuses ou lactescentes (P. Henry et coll. ; T.P. Hung).

Au-dessus de la zone nécrotique les voies ascendantes présentent une dégénérescence wallérienne, au-dessous les voies descendantes sont amincies (F. Held).

Comme nous l'avons déjà signalé, il n'est pas rare que le rachis en regard de la myélopathie soit nécrosé (K. Jellinger et K.W. Sturm).

Microscopiquement : l'aspect microscopique varie selon l'intensité des lésions mais elles ont en commun un certain nombre de caractères bien particuliers : leur prédominance à la substance blanche, l'altération des parois vasculaires avec dépôts fréquents mais non constants d'une substance amorphe périvasculaire, le respect des neurones, la faible réaction gliale, en particulier l'absence de corps granuleux.

1°) c'est dans la substance blanche que siège la nécrose. Au centre de celle-ci on remarque des amas en boule de myéline fragmentée. Les corps granuleux sont rares ou absents. Au sein de la zone nécrosée on peut observer des hémorragies pétéchiiales (F.Held et coll. ; N. Malamud) ou des calcifications éparpillées. En périphérie, par contre, on peut trouver des corps granuleux ; plus à l'extérieur la myéline est pâle et les gaines de myéline sont gonflées. La nécrose est rarement peu prononcée : dans l'observation de L.D. Stevenson et R.E. Eckhardt (1945) il existait une démyélinisation des cordons latéraux parsemés de petits foyers nécrotiques contenant des corps granuleux. Enfin, elle peut être unilatérale ; ainsi dans le cas de T.P. Hung la partie gauche de la moelle était remplacée entièrement par des corps granuleux ; à droite les gaines de myéline étaient seulement gonflées.

Comme le soulignent K. Jellinger et K.W. Sturm la nécrose occupe avec prédilection la partie profonde des cordons postérieurs mais souvent aussi les cordons latéraux en surface, plus rarement la région antérieure et centrale ; dans ce dernier cas une part importante de la substance grise et des cornes antérieures est touchée par les lésions radiothérapiques, comme dans notre première observation où toute une corne antérieure était nécrosée et les neurones avaient complètement disparu, à l'inverse de nombreuses constatations (P. Castaigne et coll. ; K. Jellinger ; J.J. Palmer).

2°) les lésions vasculaires sont pour ainsi dire constantes ; seuls K. Jellinger et coll. ; J.J. Palmer et E. Fletcher-Eyster mentionnent leur absence dans six observations.

La media est épaissie et tuméfiée et prend un aspect hyalin. La coloration à l'orcéine ne montre pas de fibres élastiques (P. Coy et coll. ; T.P. Hung). La coloration de l'amylose est négative à l'exception de notre première observation (voir plus bas).

Parmi ces altérations vasculaires pariétales, certains auteurs ont vu des lésions à type de nécrose fibrinoïde (N. Malamud et coll.) : images vasculaires monstrueuses, pseudo-anévrysmes entourés de dépôts amorphes et parfois de lymphocytes. On constate assez souvent à la périphérie de la paroi vasculaire épaissie une agglutination d'éléments cellulaires histiocytaires ou péricytaires contenant quelques granulations PAS +.

L'intima est relativement moins atteinte ; elle est épaissie (T.P. Hung) et parfois nécrosée (G. Clergue).

La lumière du vaisseau est rétrécie et fréquemment oblitérée (P. Henry et coll. ; T.P. Hung). L'adventice est épaissie. Quelques auteurs signalent la présence d'amas de cellules mononucléées péri-vasculaires : lymphocytes avec quelques histiocytes (Th. Alajouanine et P. Castaigne ; L.D. Stevenson et coll.) Les petits foyers hémorragiques périvasculaires sont fréquents.

Mais les vaisseaux ne sont pas également altérés ; ils le sont peu dans la substance grise. Au minimum, l'épaisseur est normale mais les noyaux endothéliaux sont gonflés (T. Alajouanine et coll.). Ailleurs leur nombre est tellement augmenté qu'ils réalisent un aspect télangiectasique (H.H. Itabashi ; K. Kristenson). Les artères extra-médullaires peuvent subir les mêmes altérations : ainsi la spinale antérieure dans l'observation de C. Weingarten et la spinale postérieure dans celle d'A. Frank. Très caractéristiques, mais non constants, sont les dépôts de substance amorphe périvasculaires. Malamud et coll. ; T.H. Alajouanine ; P. Castaigne et coll. en ont analysé les caractères tintoriaux. Elle se colore en rose plus ou moins intense par l'hématéine-éosine, en jaune-brun par le Van Gieson. Faiblement PAS + en certains endroits, elle ne prend pas les colorants de l'amylose et ne présente pas de métachromasie au cristal-violet. Cet aspect évoque une extravasation plasmatique.

3°) les réactions gliales sont toujours modérées. Au sein même des zones de nécrose aucune structure cellulaire n'est identifiable. Ailleurs et dans les zones moins lésées, on observe quelques noyaux volumineux correspondant à des modifications gliales de type

amoéboïde ; en bordure enfin, une prolifération astrocytaire, notamment dans la couche sous-piale. Cette description explique que l'abondance relative de la glie soit appréciée différemment selon les auteurs. La glie amoéboïde en périphérie est notée par plusieurs auteurs (Th. Alajouanine et P. Castaigne ; T.P. Hung ; K. Kristensson et coll.) K. Jellinger et K.W. Sturm signalent de plus une réduction ou même une disparition de l'oligoglie.

4°) les neurones sont relativement bien préservés sauf dans les formes motrices pures, rares il est vrai, mais en dehors de ces formes quelques auteurs signalent de discrètes altérations: réduction de leur nombre, aspect de chromatolyse, plus rarement d'atrophie (K. Weingarten ; F. Held et coll. ; T.P. Hung ; K. Kristensson et coll. ; N. Malamud et coll.).

5°) d'une façon générale les racines rachidiennes sont remarquablement bien préservées sauf dans les formes où la nécrose atteint les cornes antérieures et dans les cas de nécrose transverse complète où racines antérieures et postérieures peuvent être touchées. Elles présentent alors une démyélinisation floconneuse épargnant de façon relative les axones, une discrète prolifération des cellules de Schwann et un épaississement fibro-hyalin considérable des vasanervorum (K. Jellinger et K.W. Sturm).

En conclusion : les lésions histologiques des myélopathies post-radiothérapeutiques progressives chroniques sont donc très particulières et se distinguent par :

- une nécrose prédominant dans la substance blanche
- des altérations vasculaires importantes dans la grande majorité des cas avec présence fréquente d'une substance amorphe périvasculaire tout à fait caractéristique
- une faible réaction gliale.

S'il arrive encore en clinique de parler de "myélite" post-radiothérapique, au point de vue histologique cette appellation est impropre puisque le processus inflammatoire est remarquable par son absence ou sa discrétion.

II - les formes hypertrophiantes

Nous allons reprendre les observations de J.J. Palmer, de G. Clergue et notre première observation afin de les comparer aux lésions histologiques particulières des formes communes de myélopathie post-radiothérapique progressive.

A - Observation 4 de J.J. Palmer.

Bien que se présentant cliniquement et radiologiquement sous une forme hypertrophiante et pseudo-tumorale comme notre première observation, ce cas n'offre pas de particularités anatomo-pathologique. On retrouve, en effet :

- une nécrose prédominant dans la substance blanche. Elle est ici bilatérale et asymétrique donc en accord avec les signes cliniques et correspond à la zone irradiée. Cette nécrose revêt un aspect hémorragique, surtout au niveau des cordons latéraux et postérieurs.

- des altérations vasculaires : à chaque région nécrosée correspondent des lésions aiguës ou chroniques à type d'altération ou d'oblitération vasculaire, de nécrose fibrinoïde et de télangiectasies. Les artères spinales antérieure et postérieure ainsi que les vasanervorum sont indemmes. Par contre, la nécrose s'étend à travers la pie-mère et les artères sous-piales montrent des parois épaissies, couronnées de cellules mononucléaires et des lamelles concentriques d'une substance hyaline PAS + oblitérant leur lumière.

- la réaction gliale est faible en regard des lésions nécrotiques
- les neurones sont généralement épargnés
- une dégénérescence wallérienne notée au-dessus et au-dessous de la zone nécrosée.

B - Observation 2 de G. Clergue

Il ne serait pas possible de reproduire dans ce travail le compte-rendu anatomo-pathologique détaillé de cette observation tant il est important. Nous ne citerons que les traits dominants :

a) macroscopiquement : la moelle cervicale est grossièrement augmentée de volume, de la taille d'un bulbe normal. La nécrose est très étendue, englobant la totalité de la moelle cervicale et débordant sur les segments voisins.

b) microscopiquement : dans la zone d'atteinte maxima, on note :

- une nécrose parenchymateuse massive à l'exception des cornes antérieures et de la substance blanche voisine. Cependant, même dans les cornes antérieures où l'architecture générale est

conservée les neurones sont pour la plupart tuméfiés avec des modifications de leur structure. Rares sont les neurones épargnés. En dehors de la substance blanche voisine qui est peu modifiée, tout le reste du parenchyme est entièrement nécrotique.

- une nécrose fibrinoïde des vaisseaux avec hémorragies péri-vasculaires, oblitération vasculaire et couronne cellulaire péri-vasculaire de place en place, tels que nous les avons déjà décrites

- une exsudation séro-fibrineuse intra-parenchymateuse
- une faible réaction gliale

Au-dessus et au-dessous de la zone d'atteinte maxima :

- l'atteinte vasculaire est avant tout à type d'hyalinisation, l'exsudation est séreuse
- la nécrose est moins importante mais, assez curieusement, l'atteinte parenchymateuse prédomine sur le gris à type de raréfaction neuronale avec rétraction d'une partie des neurones subsistants et se rapproche de l'atteinte ischémique.
- l'absence de réaction macrophagique est là aussi remarquable.

C - Observation 1 de cette thèse

Les différentes coupes ont été examinées après inclusion en paraffine et coloration par le bleu de Luxol, l'hématéine-éosine, le trichrome de Masson, l'acide phosphotungstique de Mallory, les colorations de Loyez, Van Gieson, Weigert, le rouge Congo, le thioflavine T et le cristal-violet.

Les lésions observées dans notre observation anatomo-clinique présentent tous les caractères des myélopathies radiothérapiques et nous allons les reprendre en détail :

1°) la nécrose : elle est ici "centro-médullaire", d'aspect brunâtre (Fig. 1).

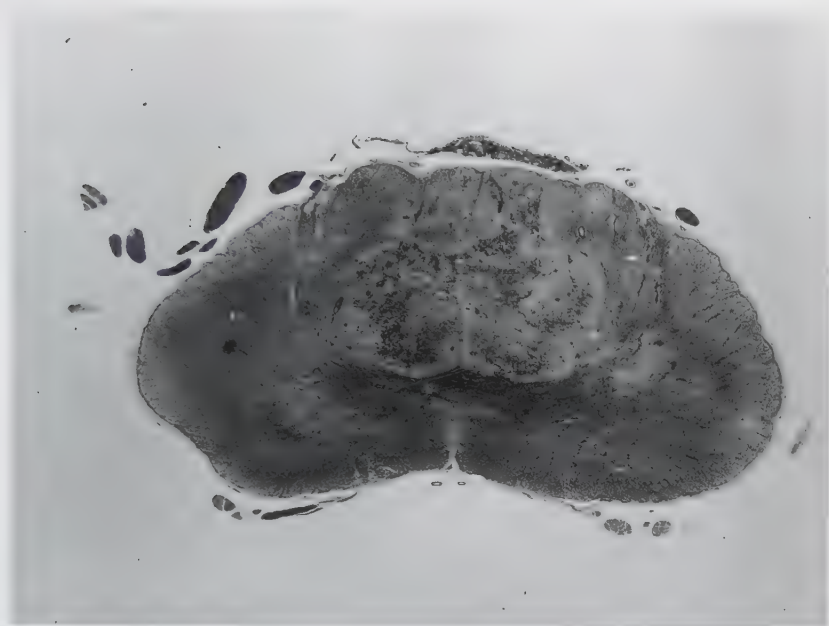


Fig. 1 - Moelle cervicale (Inclusion en paraffine - coloration de Loyez - GR. x 6)
- Nécrose de la partie profonde des faisceaux de Goll et de Burdach

Elle occupe la partie profonde des cordons postérieurs et la base des cornes antérieures ; elle prédomine nettement du côté gauche. Elle s'étend de C2 à C6 correspondant à la zone médullaire irradiée, est maxima en C4. Son aspect est variable selon les structures touchées. Les faisceaux de Goll et de Burdach sont entièrement nécrosés (fig. 2). Mais cette nécrose n'est pas homogène. Elle comprend des plages très claires sans cellules et le long des axes vasculaires des amas compacts de cellules mononucléées très

altérées dans lesquels il est impossible de faire la part de ce qui revient à une exsudation péri-vasculaire. On peut y reconnaître de rares corps granuleux. En bordure de cette zone, la réaction gliale astrocytaire est modérée sans aspect de glie amoéboïde. Dans la région du faisceau pyramidal direct droit, l'aspect est identique.

Les cordons latéraux sont démyélinisés, beaucoup plus à gauche qu'à droite ; des prolongements fibrillaires issus d'une gliose sous-piale abondante viennent s'y perdre.

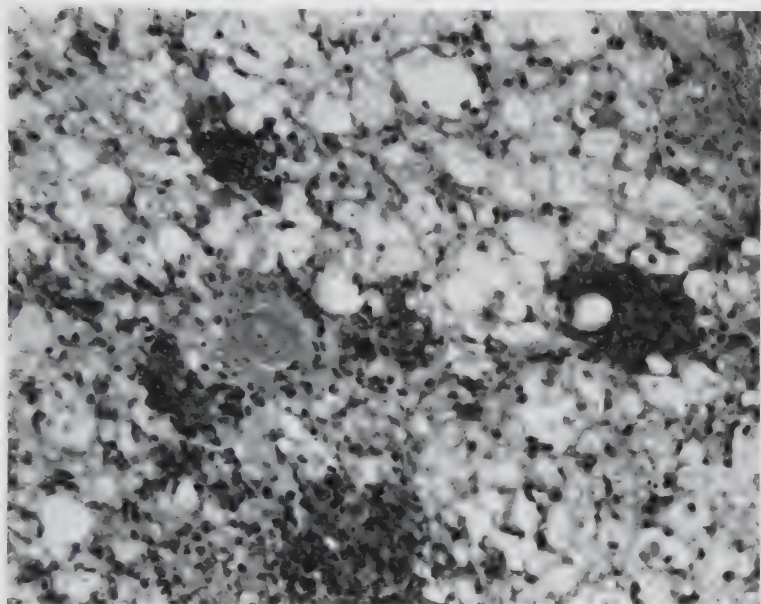


Fig. 2 - Moelle cervicale (Inclusion en paraffine - coloration hématoéosine Gr. x 157)

Nécrose dans la partie profonde des faisceaux de Goll et de Burdach avec îlots de cellules mononucléées entre des régions d'aspect spongieux.

La substance grise n'est pas épargnée :

- dans la corne antérieure gauche les neurones ont complètement disparu. La nécrose est homogène et on ne reconnaît que quelques noyaux gliaux.

- dans la corne antérieure droite les neurones sont en nombre normal mais peu sont intacts : certains ont un aspect de chromatolyse centrale, d'autres sont atrophiés. Les neurones du

noyau du spinal ont également un aspect de chromatolyse centrale. Ils contiennent de nombreux grains de lipofuschine PAS +, non éosinophiles. Signalons à ce propos que la présence de ces grains n'est pas obligatoirement en relation avec la radiothérapie car c'est une constatation fréquente chez les sujets âgés.

2°) les altérations vasculaires : elles sont importantes et présentes dans toutes les régions (fig. 3 - fig. 4).

Les artérioles sont très nombreuses, leurs parois sont épaissies, la média a pris un aspect feuilleté, souvent d'épaisseur considérable, où l'on ne peut reconnaître les différentes tuniques vasculaires. Ces parois sont colorées en rouge violacé par le PAS, elles ne le sont pas par l'acide phosphotungstique ; certaines sont colorées en rose vif par le rouge Congo mais ne donnent pas de métachromasie au cristal-violet. Les thromboses sont nombreuses prenant la coloration de Mallory. Les vaisseaux sont entourés d'exsudats présentant les mêmes caractères tinctoriaux, réunissant fréquemment plusieurs d'entre eux et prenant alors parfois faiblement la coloration de Mallory.

Dans la corne postérieure et le faisceau antéro-latéral on observe des aspects pseudo-télangiectasiques avec de nombreux capillaires entourés de lymphocytes, d'astrocytes, de rares corps granuleux et quelques fibroblastes.

L'artère spinale antérieure est intacte. Les artères méningées ont subi une dégénérescence hyaline de leur média. Les artères sous-piales possèdent une paroi homogène d'aspect hyalin considérablement épaissie.

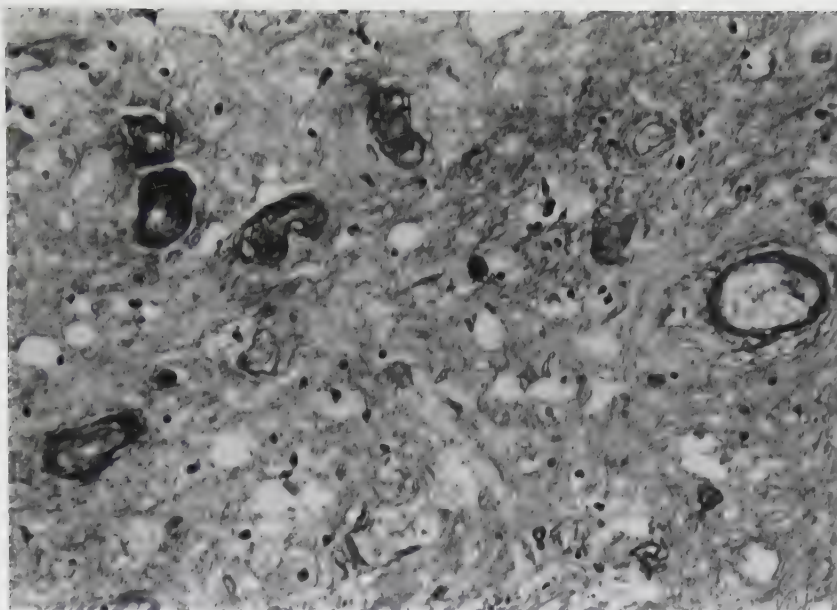


Fig. 3 - Moelle cervicale
 (Inclusion en paraffine - Coloration PAS - Gr. x 157)
 Remaniements artériolaires dans la corne
 antérieure de la moelle

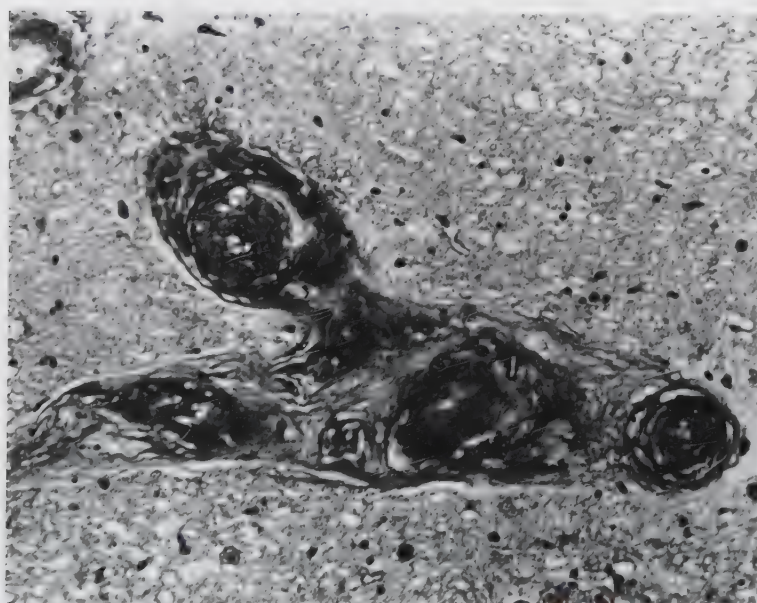


Fig. 4 - Moelle cervicale
 (Inclusion en paraffine - Coloration PAS - Gr. x 400)
 Dégénérescence des parois artériolaires
 et dépôts péri-vasculaires PAS +.

L'examen des lames colorées par la thioflavine - T au microscope à rayons ultra-violets a mis en évidence une fluorescence jaune très brillant (fig. 5). Le rouge Congo n'a pas donné de fluorescence aux ultra-violets ; par contre, en lumière polarisée, on constate une légère biréfringence.

3°) Les racines antérieures sont démyélinisées, les postérieures sont normales.

4°) les leptoméninges sont épaissies

5°) au-dessous de la zone nécrosée, la démyélinisation des cordons latéraux reste marquée, touchant la périphérie et les faisceaux pyramidaux.

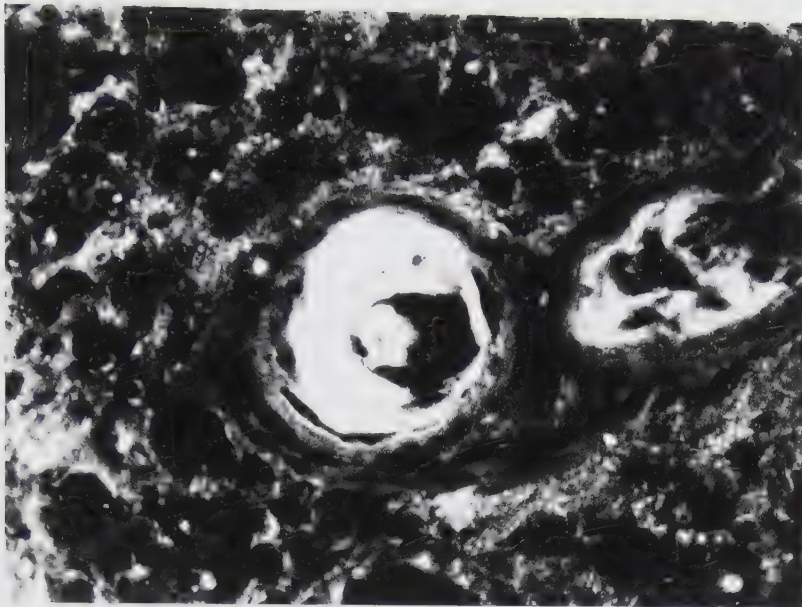


Fig. 5 - Moelle cervicale
(Coloration thioflavine - Examen au microscope
à rayons U.V. - Gr. x 189)

Fluorescence d'une paroi artériolaire
en rapport avec une dégénérescence de
type amyloïde.

En conclusion : nous retiendrons surtout, outre les caractéristiques des formes communes, la localisation plutôt inhabituelle de la nécrose qui est centro-médullaire et touche également substance grise et substance blanche.

Discussion : dans cette observation, l'aspect "feuilleté" de certaines parois vasculaires très épaissies, la forte positivité du PAS, la coloration par le rouge Congo, la fluorescence après la coloration par la thioflavine T sont à rapprocher de constatations identiques faites à propos des lésions radiothérapiques retardées du cerveau (E. Fischer, E.L. Foltz et coll. ; T.I. Kristensson et coll. ; K. Lowenberg - Scharenberg et coll. ; N. Malamud et coll. ; T.T. Mandybur et coll. ; T. Markiewicz). Chez 6 malades (F.L. Foltz ; K. Lowenberg ; T.I. Mandybur - T. Markiewicz) ayant subi une irradiation (radiothérapie de faible énergie le plus souvent mais aussi bêta-tron chez un malade de J. Cambier et coll.) d'un épithélioma du cuir chevelu, décédés d'un syndrome neurologique deux à neuf ans plus tard, l'examen anatomique du cerveau mit en évidence dans la substance blanche et dans la paroi des vaisseaux des dépôts amorphes prenant les colorations de l'amylose.

De semblables constatations furent faites dans des tumeurs cérébrales irradiées (T.I. Mandybur - E. Fischer). Dans ces observations où la clinique et les examens complémentaires conduisent souvent au diagnostic de néoformation cérébrale mais où l'examen anatomo-pathologique le dément, les lésions sont localisées à la région irradiée et comportent une nécrose et des altérations vasculaires et gliales particulières (J. Cambier et coll.). L'atteinte prédominante de la substance blanche est caractéristique de ces

lésions. Dans les endroits les plus atteints le tissu cérébral est remplacé par un dépôt anhyste plus ou moins homogène : ici compact, classique dépôt "colloïde", là spongieux voire cavitaire (F. Fischer et coll.). Sa disposition souvent périvasculaire ne suit pas toujours étroitement les altérations des vaisseaux. Les affinités tinctoriales de cette nécrose, généralement éosinophile, peuvent être variables au sein d'une même préparation et ont posé quelques problèmes. Les colorations de l'amylose, positives dans les 6 observations sus-citées, n'ont pu être mises en évidence dans les autres.

Les lésions vasculaires sont, là aussi, remarquables : forte hypertrophie des parois qui subissent une transformation hyaline entraînant une diminution de la lumière vasculaire avec, parfois, occlusion par thrombose ou même hémorragies périvasculaires.

Les neurones sont plus souvent atteints que dans la myélopathie post-radiothérapique tardive ; les neurones corticaux en particulier montrent des signes de souffrance.

La réaction gliale se fait essentiellement aux dépens des astrocytes et de l'oligodendrogliose.

On note enfin un épaississement fibreux variable des enveloppes méningées.

Cette parenté très intéressante entre les lésions radiothérapiques du cerveau et de la moelle mérite discussion : on peut se demander tout d'abord si la substance amorphe commune aux deux sortes de lésions et non étiquetée jusqu'à ce jour bien que signalée à plusieurs reprises sous le terme de "hyaline" (cas 1 - 3 -

5 - 7 de J.J. Palmer ; K. Jellinger et K.W. Sturm) est bien de nature amyloïde comme nous le pensons pour notre première observation. Au cours de très nombreux états pathologiques, des dépôts amyloïdes intercellulaires ont été signalés depuis fort longtemps dans différents organes par les anatomopathologistes au niveau des tissus conjonctifs les plus divers (parois des gros vaisseaux ou des artérioles, au contact des membranes basales des capillaires, entre autres).

On reconnaît la substance amyloïde grâce à (Ganter - Tome II) :

1°) ses affinités tinctoriales

- le rouge Congo colore la substance amyloïde en rose vif ; avec ce colorant la substance amyloïde prend une biréfringence positive verte caractéristique mais inconstante et non spécifique (le collagène et les fibres élastiques possèdent aussi cette propriété)

- la fluorescence à la thioflavine T : elle permet le diagnostic des plus fins dépôts amyloïdes intra-tissulaires avec une précision que n'offre aucune autre méthode.

- la substance amyloïde est PAS +

- avec l'iode la substance amyloïde prend une coloration brun-acajou qui lui a fait (à tort d'ailleurs) donner son nom mais ce colorant n'est pas plus spécifique que les autres.

2°) la microscopie : au microscope ordinaire la substance amyloïde se présente sous la forme de dépôts lisses, brillants, cireux, d'aspect lardacé, sous forme de nodules, travées, plages plus ou moins diffuses, atteinte massive de tout un organe ou viscère.

Grâce à des artifices optiques, au microscope en contraste de phase elle présente une biréfringence assez faible, beaucoup plus intense et verte avec le rouge Congo.

Au microscope électronique : pour des spécialistes comme Terry, c'est le meilleur et même le seul critère diagnostique de la substance amyloïde. Cette méthode montre en effet une ultra-structure faite de microfibrilles très caractéristiques dispersées ou groupées en faisceaux. Cet examen n'a pu encore être pratiqué dans notre cas.

Une deuxième question est de connaître les relations des dépôts amyloïdes et de la radiothérapie. Les résultats de l'irradiation expérimentale du cerveau chez l'animal n'aboutissent pas à des conclusions univoques (T. Markiewicz - W. Scholz). En outre, de tels dépôts peuvent être constatés dans les plaques séniles en particulier dans la maladie d'Alzheimer), les angiopathies dyshorique et congophile en dehors de toute irradiation. B. Pauli et H. Luginbuhl ont mis en évidence chez l'animal âgé de semblables dépôts dans la paroi des artérioles cérébrales, dont la nature amyloïde a pu être trouvée en ultrastructure.

Quoi qu'il en soit, aucune explication satisfaisante n'a encore été donnée à la pathogénie des myélopathies radiothérapiques. Résultat d'un conflit antigène-anticorps pour Zulch (l'antigène étant formée par le tissu nerveux nécrosé) ; action directe des rayons sur la paroi des vaisseaux ; conséquence d'altérations cellulaires, en particulier astrogliales (K. Lowenberg-Scharenberg); aboutissement d'une perméabilité anormale des petits vaisseaux (T. Markiewicz - W. Scholz), représentent les principales théories proposées actuellement.

IX - PATHOGENIE

Entité clinique reconnue, la myélopathie post-radiothérapique reste une énigme pathogénique.

I - L'importance des altérations vasculaires les a faites considérer longtemps comme la cause des autres lésions (W. Scholz). Effectivement la dégénérescence hyaline avec ou sans nécrose fibrinoïde est tout à fait caractéristique mais non spécifique des lésions radiothérapiques. Comme l'a montré récemment P. Dustin, ce type de soi-disant "dégénérescence" est dû en fait à une exsudation du produit d'origine plasmatique dans la paroi du vaisseau dont la perméabilité est altérée mais jusqu'alors l'amylose n'avait jamais été démontrée, même si l'on rencontrait souvent les termes d'"aspect pseudo-amyloïde" qualifiant la dégénérescence des parois vasculaires.

Dès 1930 B. Mogilnitzki et L. Podjaschuck puis R.S. Lyman et coll. en 1933 avaient déjà mis expérimentalement en évidence chez l'animal soumis aux rayons X de tels troubles de la perméabilité vasculaire. Des études récentes de S.A. Gilmore (1964) ont montré que la modification la plus précoce de l'hypertrophie de l'endothélium. K. Kristensson a signalé le même fait. H. Hager et coll. en 1962 puis L. Roizin et coll. en 1968 ont montré au microscope électronique qu'il s'agissait d'altérations de la barrière hémocérébrale. En même temps que l'endothélium s'hypertrophie et que la perméabilité augmente, les astrocytes se gonflent.

La réalité des lésions vasculaires est bien établie. En revanche, il n'est pas certain que ces lésions soient le facteur responsable des altérations du tissu nerveux : en premier lieu, l'atteinte prédominante de la substance blanche, le respect des neurones, s'expliquent mal par un mécanisme ischémique ; en outre, l'expérimentation animale chez le rat peut provoquer des myélites radiothérapiques sans lésion vasculaire (J.R. Innes et A. Carsten) à moins que l'animal n'ait été rendu préalablement hypertendu.

Enfin, pour exceptionnelles qu'elles soient, 6 observations ne comportent pas de lésions vasculaires (K. Jellinger et K.W. Sturm - J.J. Palmer - E. Fletcher-Eyster).

K. Jellinger et K.W. Sturm proposent avec W. Zeman 1968, W. Haymaker 1969, W. Lierse et H.D. Franke 1970, deux stades dans la réponse du système nerveux à l'attaque des radiations :

1) une réaction aiguë ou stade de réaction précoce durant quelques semaines et caractérisée de façon variable par des perturbations de la barrière sanguine cérébrale (B.B.B.), des altérations biochimiques cellulaires, particulièrement des modifications du métabolisme des hydrates de carbone, un gonflement et une hypertrophie des cellules gliales et une nécrose cellulaire, suivis de guérison.

Ces modifications précoces consisteraient en zones localisées de démyélinisation "spongieuse" avec un gonflement axonal considérable, associés à une réponse astrogliale modérée, une réduction de l'oligodendrogliose et une absence de modifications vasculaires ou endothéliales marquées.

2) un stade tardif de lésion retardée, démarrant assez brutalement plusieurs mois après l'irradiation et caractérisé par une nécrose tissulaire multi-focale.

A ce stade, tous les éléments du système nerveux central seraient touchés à un degré variable mais avec une prédilection pour la substance blanche ; pour W. Zeman, le respect des neurones, donc de la substance grise, s'explique par leur pO_2 physiologiquement basse. En augmentant artificiellement celle-ci dans la moelle de rat, cette sélectivité de l'atteinte de la substance blanche n'est plus observée (A. Carsten et W. Zeman).

En conclusion : il semble impossible d'attribuer à un seul mécanisme les lésions des myélopathies radiothérapiques. Les radiations provoquent à la fois des lésions de l'endothélium artériolaire et des lésions de l'oligoglie mais les éléments du tissu nerveux sont un peu moins sensibles aux rayons que les cellules endothéliales, ce qui serait en faveur de l'atteinte vasculaire primitive, responsable de lésions parenchymateuse ischémiques pour Maier et coll. ; J.B. Dynes et M.I. Smedal, H.H. Itabashi, C.A. Pallis, L.D. Stevenson.

II - Cette théorie s'oppose à celle de l'atteinte primitive des neurones, moins souvent retenue (M. Malamud) mais qui expliquerait les rares cas où on ne peut retrouver de lésions vasculaires.

III - Le problème le plus complexe est celui du temps de latence qui sépare l'irradiation des premières manifestations cliniques.

On a proposé un mécanisme allergique. Pour M.R. Crompton et D.A. Layton (1961) l'aspect des lésions vasculaires est évocateur de cette étiologie. P. Lampert et coll. (1959) ont souligné la ressemblance des lésions de démyélinisation avec celles de l'encéphalite allergique expérimentale et même avec la sclérose en plaques.

Dans cette hypothèse une altération du complexe oligo-gliomyéline pourrait provoquer l'apparition d'antigènes de nature myélinique responsables secondairement de lésions vasculaires. K.J. Zulch en 1960 fait intervenir un mécanisme voisin mais un peu différent ; les altérations de la perméabilité produiraient une imprégnation séreuse des graisses myéliniques convertissant la myéline en anticorps responsables des modifications vasculaires retardées de type allergique.

IV - Plus séduisante est l'hypothèse de W. Zeman pour qui le temps de latence s'explique par des troubles de la reduplication et l'apparition de mutation de l'oligoglie. Les troubles s'opèrent sur un plus ou moins grand nombre de cellules gliales. Quand le volume cellulaire lésé atteint une certaine importance quantitative, les lésions sont définitives. La myélopathie transitoire trouve peut-être une explication dans cette conception quantitative.

V - On peut se demander pourquoi, dans certains cas, la moelle est hypertrophique au point de donner un tableau pseudo-tumoral comme dans notre première observation.

Une première hypothèse serait que la myélite passe par deux stades : d'hypertrophie puis d'atrophie. Pour Scheidegger l'atrophie est un signe d'évolution tardive. Jellinger et Sturm ont tenté de distinguer d'une part une forme précoce survenant moins d'un an après l'irradiation, correspondant à des lésions démyélinisantes, avec disparition de l'oligoglie, gliose astrocytaire mais sans altération vasculaire, et d'autre part une forme tardive caractérisée par la nécrose et les lésions des vaisseaux mais rien ne permet de dire qu'à ces stades correspondent des états d'atrophie ou d'hypertrophie. Certes la myélographie fut faite précocement après l'apparition des signes neurologiques chez notre premier malade (4 mois) et dans l'observation IV de J.J. Palmer (un mois) mais ceci n'a rien d'absolu ; en effet dans deux cas de R.J. Burns et coll., l'examen de contraste fut pratiqué 14 semaines seulement après l'installation des troubles neurologiques et il ne montra aucun blocage.

Une autre hypothèse serait d'ordre anatomo-pathologique. Les cas (4, 5, 7) de J.J. Palmer et celui de G. Clergue comportant une hypertrophie médullaire à l'examen anatomique présentent tous des lésions vasculaires importantes. De plus dans notre observation anatomo-clinique la nécrose siégeait au centre de la moelle atteignant les cordons postérieurs et l'axe gris. Le respect relatif des régions périphériques explique peut-être le gonflement médullaire, la zone de nécrose se comportant comme une tumeur centrale

qui repousse en périphérie le reste de la moelle. Les altérations vasculaires se singularisaient en outre par la présence de dépôts d'aspect amyloïde.

Enfin il faut remarquer que dans l'observation IV de J.J. Palmer et chez notre premier patient les doses utilisées furent très importantes, respectivement de 5510 rads médullaires en 59 jours et de 5400 rads en 6 semaines. Dans les autres cas anatomiques du même auteur mentionnant un gonflement de la moelle les doses médullaires furent également très élevées et délivrées dans un temps assez court : 3740 en 26 jours, 3040 rads en 10 jours.

La radiothérapie de haute énergie des affections malignes permet l'emploi de doses très importantes de radiations. Ces observations rappellent si besoin était l'intérêt de calculer la dose médullaire et de se rapporter autant que faire se peut aux abaques de Boden et de Pallis qui fixent la limite supérieure des doses à ne pas dépasser en fonction de la durée du traitement.

X - CONCLUSION

Le but de cette thèse est l'individualisation à partir de cinq observations d'une forme particulière de myélopathie radiothérapique que nous proposons d'appeler "forme hypertrophiante".

Après avoir fait l'historique des myélopathies radiothérapiques, nous rapportons quatre observations cliniques de malades atteints de cancers cervicaux irradiés qui ont constitué une myélopathie post-radiothérapique tardive durable dont la seule particularité était la découverte d'une grosse moelle à la myélographie gazeuse.

Notre première observation, anatomo-clinique, est celle d'un malade hospitalisé pour un syndrome de compression médullaire survenu à distance d'une irradiation d'un cancer de la langue. Il existait un blocage manométrique et du produit de contraste intrarachidien. L'examen anatomo-pathologique mit en évidence des lésions typiques de myélopathie radiothérapique avec dépôts d'une substance amorphe péri-vasculaire prenant les colorants de l'amylose.

A l'occasion de ces observations nous avons discuté la séméiologie des myélopathies radiothérapiques en général puis, plus précisément, la forme hypertrophiante. Celle-ci est fort rare puisqu'une bibliographie nécessairement incomplète sur ce sujet ne nous a fait connaître que deux cas identiques (J.J. Palmer - G. Clergue).

La pathogénie des myélopathies radiothérapiques demeure encore mystérieuse. Nous exposons les théories qui s'affrontent : vasculaire, neuronale, allergique, gliale.

On peut proposer d'expliquer les formes hypertrophiantes par le siège centro-médullaire de la nécrose qui se comporte comme une tumeur repoussant à la périphérie une couronne de moelle indemne.

La nature amyloïde des dépôts péri-vasculaires a déjà été discutée par de nombreux auteurs que nous citons mais uniquement dans des lésions radiothérapiques cérébrales. La positivité des colorations de l'amylose dans notre observation nous en a fait discuter la signification et entreprendre une étude en microscopie électronique, seule méthode capable de mettre en évidence la structure fibrillaire de l'amylose. Ce travail fera l'objet d'une publication ultérieure.

Enfin, nous passons en revue les différents diagnostics des myélopathies radiothérapiques et plus spécialement des formes hypertrophiantes. Nous insistons sur la rareté des métastases intra-médullaires dont il n'existe que quelques cas dans la littérature.

La constatation d'une moelle hypertrophique et d'un syndrome de blocage après une radiothérapie ayant touché la moelle doit donc orienter bien plus vers une myélopathie radiothérapique que vers une métastase intra-médullaire.

XI - BIBLIOGRAPHIE

AHLBOM (H.E.) -

The results of radiotherapy of hypopharyngeal cancer at the radium-hemmet. Stockholm - 1930 to 1939.-

Acta radiologica (Stockholm) 1941 - 22 - 155-171

ALAJOUANINE (Th.) CASTAIGNE (P.) et GRAVELEAU (J.)

Un cas de myélopathie cervicale post-radiothérapique.

Bull. Soc. Med. Hôp. Paris - 1959 - 75 - 7-8, 239-243.

ALAJOUANINE (Th.) LHERMITTE (F.) CAMBIER (J.) et GAUTHIER (J.C.)

Les lésions post-radiothérapiques tardives du système nerveux central(à propos d'une observation anatomo-clinique de myélopathie cervicale).

Rev. Neurol. (Paris) 1961 - 105 - 1 - 9-21.

ATKINS (H.L.) et TRETTER (P.)

Time-dose considerations in radiation myelopathy.

Acta Radiol. (Ther) (Stockholm) - 1966 - 5 - 79-94.

BALDUS (S.)

Ueber Spätschäden am Rückenmark nach Bestrahlung von Tumoren im Kopfund Halsbereich. Z. Laryng. Rhinol Otol. 1966 - 45 - 123-129.

BALTHAZAR (K.) et ESCHNER (F.)

On delayed post radiation myelopathy. In IV International congress of neuropathology - Proceedings.

Vol. III - p. 221-222 - H. Jacob editor - Georg Thieme, Stuttgart, 1962.

BELMUSTO (L.) OWENS (G.) et DE LA PAVA (S.)

Aspects of intramedullary spinal cord metastases

N.Y. St J. Med 1966 - 66 - 2273-2281.

BENSON (D.F.)

Intramedullary spinal cord metastasis,
Neurology 10 - 281 (1960).

BODEN (G.)

Radiation myelitis of the cervical spinal cord.
Brit. J. Radiol. - 1948 - 21 - 249 - 464-469.

BONDUELLE (M.) BOUYGUES (P.) et EL RAMY (A.)

Myélopathie cervicale post-radiothérapique.
Rev. Neurol. (Paris) 1958 - 99 - 2 - 310-313.

BRENK (H.A.S. van den) RICHTER (Wendy) et HURLEY (R.H.)

Radiosensitivity of the human oxygenated cervical spinal cord
based on analysis of 357 cases receiving 4 MeV X rays in hyper-
baric oxygen.

Brit. J. Radiol. 1968 - 41 - 483 - 205-214.

BURNS (R.J.) JONES (A.N.) et ROBERTSON (J.S.)

Pathology of radiation myelopathy Journal of Neurology Neurosurgery
and Psychiatry 1972 - 35 - 6 - 888-898.

CARSTEN (A.) et ZEMAN (W.)

The control of variables in radiopathological studies on mammalian
nervous tissue.

Int. J. Radiat. Biol. 1966 - 10 - 1 - 65-74

CASTAIGNE (P.) CAMBIER (J.) ESCOUROLLE (R.) LECHEVALIER (B.)

TANZER (J.) et LHUILLIER (M.)

Les myélopathies post-radiothérapiques au cours de la maladie de
Hodgkin. A propos de 4 observations.

Rev. Neurol. (Paris) 1970 - 123 - 6 - 369-386

CHARBONNEL (A.) BONNARD (J.) CHARBONNEL (B.) et GRISSAC (H. de)

Les myélopathies post-radiothérapiques. A propos de trois obser-
vations personnelles.

Immex. 1970 - 7 - 10 - 1277-1292.

CHASON (J.L.) WALKER (E.B.) et LANDERS (J.W.)

Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia

Cancer 16 - 781 - 1963.

CHERUBINO (M.) et GUCCIONE (G.)

Sindromi paralitiche piramidali da mielite da irradiazione del distretto cranio-cervicale.

Arch. ital. Otol. 1968 - 79 - 157-170.

CLERGUE (G.)

Contribution à l'étude des myélopathies post-radiothérapeutiques. A propos de deux cas nouveaux.

Thèse Médecine Paris 1965 - 555 - 64 p.

COY (P.) BAKER (S.) et DOLMAN (C.L.)

Progressive myelopathy due to radiation. Canad. Med. Ass. J. 1969 - 100 - 24 - 1129-1133.

CROMPTON (M.R.) et LAYTON (D.D.)

Delayed radionecrosis of the brain following therapeutic X. Radiation of the pituitary.

Brain 1961 - 84 - 1 - 85-101.

DUSTIN (R.)

Leçons d'anatomie pathologique générale. 2e édition.

Presses académiques européennes. édit. Bruxelles 1969.

DYNES (J.B.) et SMEDAL (M.I.)

Radiation Myelitis.

Amer. J. Roentgen - 1960 - 83 - I - 78-87.

ELLIS (F.)

Time, fractionation and dose rate in radiotherapy. In : The relationship of time and dose in the radiation therapy of cancer Proceedings of the third annual San Francisco cancer symposium.

Frontiers of radiation therapy and Oncology. Vol. III - p 131-140
J.M. Vaeth editor, S. Karger, Basel, 1968 - 249 p.

FERRERO (R.G.A.) et OBARRIO (J.M.)

Myelopathy following Teletherapy with radioactive cobalt
J. Neurol. Sci. 1965 - 2 - 5 - 446-450.

FISCHER (E.)

Röntgenlaesion af medulla spinalis. Kort oversigt over röntgen-
laesioner af centralnervesystemet.

Ugeskr Laeg. 1964 - 126 - 40 - 1368-1370.

FLETCHER EYSTER (E.) et WILSON (C.B.)

Radiation myelopathy.

J. Neurosurg. 1970 - 32 - 4 - 414-420.

FLETCHER (G.H.) and (W.S.) Mac Comb. (1962)

Radiation Therapy in the management of cancers of the oral cavity
and oropharynx

Thomas, Springfield, III.

FOLTZ (E.L.) HOLYOKE (J.B.) et (H.L.)

Brain necrosis following X ray therapy

J. Neurosurg. 1953 - 10 - 4 - 423-429.

FRANK (A.) GIRGENSOHN (H.) et ENGEL (R.)

Spätschäden am Rückenmark nach Röntgenbestrahlung.

Med. Clin. 1962 - 57 - 17 - 740-743.

FRANKE (H.) 1963

Die Strahlenempfindlichkeit des menschlichen Rückenmark nach
Röntgenbestrahlung.

Med. Klin - 57 - 740-743.

FRANKE (H.) 1963

Deutscher Röntgenkongress

Munich. 1970 - In press.

FRIEDMAN

Calculated risks of radiation injury of normal tissues in treatment of cancer of the testis. Proc. 2 nd. National cancer conference, New-York.

American Cancer Society. I - 390 - 400 - 1954. Cité par Atkins.

GANTER. Tome II

GILMORE (S.A.)

Delayed myelination of neonatal rat spinal cord induced by X-irradiation.

Neurology (Minneap) 1966 - 16 - 8 - 749-753

GILMORE (S.A.) et ARRINGTON (R.W.).

Effects of X-rays on the maturing nervous system. Further studies with a preliminary study of vascular alterations.

(Minneap) 1967 - 17 - 11 - 1059-1067.

GILMORE (S.A.)

Alterations in blood vessels in X-irradiated spinal cords of young rats.

Anat. Rec. 1969 - 163 - I - 89-99

GREENFIELD (M.M.) et STARK (F.M.)

Post-irradiation neuropathy.

Amer. J. Roentgen. 1948 - 60 -5 - 617-622.

HAGER (H.) HIRSCHBERGER (W) et BREIT (A.)

Electron microscope observations on the X-irradiated central nervous system of the Syrian Hamster. In "Reponse of the Nervous system to ionizing radiation". p. 261-275. First international symposium edited by T. J. Haley and R. S. Snider.

Academic Press. New-York. London 1962 - 783 p.

HAYMAKER (W.)

Delayed reactions in the brains of monkeys following radiation exposure. C.R. du 6e congrès international de neuropathologie Paris 1970.

HELD (F.) PANTHER (W.) et SCHOTER (P.)

Strahlenschäden am Halsmark nach therapeutischer Malignombestrahlung. Radiobiol Radiother (Belin) 1964 - 5 - 4 - 419-428

HENRY (P.) VITAL (C.) HOERNI (B.) CHAUVERGNE (J.) et BERGOUIGNAN (M.)

Myélopathie post-radiothérapique tardive.

Les livrets du Médecin 1969 - 1 - 4 - 255-259.

HOED-SIJTSEMA (S. den) et al.

The influence of the dose per fraction on irradiation damage to the myelum.

Radiol. Clin.-Biol. 40 - 89-99 - 1971 -

HUNG (T.P.)

Myelopathy following radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma.

Proc. Aust. Ass. Neurol. 1968 - 5 - 2 - 421-428.

INNES (J.R.M.) et CARSTEN (A.)

A demyelinating or malacic myelopathy and myodegeneration.

Delayed effect of localised X-irradiation in experimental rats and monkeys. In response of the nervous system to ionising radiation p. 233-247

First international symposium edited by T.J. Haley and R.S. Snider. Academic Press. New-York. London 1962.

ITABASHI (H.H.) BEBIN (J.) et DEJONG (R.N.)

Post-irradiation cervical myelopathy. Report of two cases.

Neurology (Minneap) 1957 - 7 - 12 - 844-852.

JACOBSSON (F.)

Carcinoma of the hypopharynx. A clinical study of 322 cases, treated at Radiumhemmet. from 1939 to 1947.

Acta Radiologica (Stockholm) 1951 - 35 - I - 1-21.

JELLINGER (K.) et STURM (K.W.).

Delayed radiation lesions of the human spinal cord. C.R. du 6e congrès international de neuropathologie. Paris 1970.

JONES (A.)

Transient radiation myelopathy (with reference to Lhermitte's of electrical paroesthesia)

Brit. J. Radiol. 1964 - 37 - 442 - 727-744.

KHAIRUSHEV (Zh A) et coll.

Radiation myelitis during gammatherapy of cancer of the oesophagus and lungs.

Med. Radiol. (Mosk) 17 : 33-41 - Feb. 72 (Eng. Abstr.) - (Rus.)

KRISTENSSON (K.) MOLIN (B.) et SOURANDER (P.)

Delayed radiation lesions of the human spinal cord. Report of five cases.

Acta Neuropath (Berlin) 1967 - 9 - I - 34-44.

LAMPE (I.)

Radiation tolerance of the central nervous system, in Progress in radiation therapy. Vol. I, p. 234-236.

F. BUSCHKE editor, Grune et Stratton inc. New-York 1958.

LAMPERT (P.) TOM (M.I.) et RIDER (W.D.)

Disseminated demyelination of the brain following CO^{60} (gamma) radiation.

Arch. Path. (Chicago) 1959 - 68 - 322-330.

LAMPERT (P.W.) et DAVIS (R.L.)

Delayed effects of radiation on the human central nervous system
"Early" and "Late" delayed reactions.

Neurology (Minneap) 1964 - 14 - 10 - 912-917

LECHEVALIER (B.)

Entretiens de Bichat 1969.

LIERSE (W.) and (H.D.) FRANKE (1970)

Histochemical and ultrastructural events in radiation injury of
the brain. Proceedings of the 6th International Congress of
Neuropathology. Masson Paris. pp. 228-236.

LOCKSMITH (J.P.) et POWERS (W.E.)

Permanent radiation myelopathy.

Amer. J. Roentgen. 1968 - 102 - 4 - 916-926.

LYMAN (R.S.) KUPALOV (P.S.) et SCHOLZ (W.)

Effect of roentgen rays on the central nervous system. Results
of large doses on the brains of adult dogs.

Archives of Neurology and Psychiatry 1933 - 29 - I - 56-87.

MAIER (J.G.) PERRY (R.H.) SAYLOR (W.) et SULAK (M.H.)

Radiation myelitis of the dorsolumbar spinal cord.

Radiology 1969 - 93 - 153-160

MALAMUD (N.) BOLDREY (E.B.) WELCH (W.K.) et FADELL (E.J.)

Necrosis of brain and spinal cord following X Ray Therapy.

J. Neurosurg 1954 - 11 - 4 - 353-362.

MANDYBUR (T.I.) et GORE (I.)

Amyloid in late post-irradiation necrosis of brain.

Neurology (Minneap) 1969 - 19 - 10 - 983-992.

MARKIEWICZ (T.)

Ueber Spätschädigungen des menschlichen Ge hirns durch Rönt-
genstrahlen. Zentralblatt für die gesamte Neurologie und
psychiatrie. 1935 - 152 - 548-568.

MEYER (P.C.) and REAH (T.G.)

Secondary neoplasms of the central nervous system and meninges.
Brit. J. cancer 7 - 438 - 1953 -

MOGILNITZKI (B.) et PODLJASCHUK (L.)

Röntgenstrahlen und sogen "hämato-enzephalische Barriere".
Fortshr Roentgenstr 1930 - 41 - I - 66-75.

NIKAIDO (T.) AUSTIN (J.) RINEHART (R.) TRUEB (L.) HUTCHINSON (J.)
STUKENBROK (H.) et MILES (B.)

Studies in Ageing of the brain.
Arch. Neurol. 1971 25 - 212-217

OKEDA (R.)

Two autopsy cases of radiation myelopathy consideration about
the pathogenesis.
Advanc. Neurol. Sci. (Tokyo) 1971 - 15 - 619-639.

OKHRIMENKO (N.N.) BAKHUR (V.T.) et LIKHATCHEV (P.)

K. Klinike mielopatiirazvivcheicia posle loutchvoï terapii.
Zh. Neuropat Psikhiat Korsakov 1969 - 69 - 5 - 674-679.

OSSENKOPP (G.) 1967

Personnal communication.

PALLIS (C.A.) LOUIS (S.) et MORGAN (R.L.)

Radiation myelopathy.
Brain 1961 - 84 - 3 - 460-479.

PALMER (J.J.)

Radiation myelopathy.
Brain I - 1972 - 95 - 109-122

PAULI (B.) LUGINBUHL (H.)

Fluoreszenzmikropische Untersuchungen der cerebralen Amyloidose
bei alten Hunden und senilen Menschen.
Acta neuropathol. 1971 - 19 - 2 - 121-128

PHILLIPS (T.L.) et BUSCHKE (F.)

Radiation tolerance of the thoracic spinal cord.

Amer. J. Roentgen 1969 - 105 - 3 - 659-664.

RASKIND (R.) et BAGSHAW (M.A.)

Kaezinommetastase imitierende Strahlennekrose des Halsmarkes.

Radiobiol Radiother (Berlin) 1966 - 7 - I - 31-35

REAGAN (T.J.) THOMAS (J.E.) et COLBY (Jr. M.Y.)

Chronic progressive radiation myelopathy. Its clinical aspects and differential diagnosis.

J.A.M.A. 1968 - 203 - 2 - 106-110.

RIVETT (J.D.) P

Paraplegia due to radiation myelitis following the treatment of carcinoma of the bronchus by radiotherapy. Report of two cases.

Paraplegia 9 : 67.72 Aug. 71.

ROIZIN (L.) MACHEK (J.) LIU (J.C.) CAVANESS (W.C.) et CARSTEN (A.L.)

The vasculo-circulatory factor in the central nervous system

Pathogenesis of the X-Ray post-irradiation effects.

Trans. Amer. Neurol. Ass. 1968 - 93 - 270-272.

SCHEIDEGGER (S.)

Spätschädigung des Rückenmarkes bei Röntgenbestrahlung.

Radiol. Clin. (Basel) 1960 - 29 - 2 - 65-70.

SCHINZ (H.R.)

Strahlenschäden des Rückenmarkes.

Dtsch. Med. Wschr. 89 : 796-797 - 1964.

SCHMIDT (H.) et MÜLLER (K.)

Strahlenspätschädigung des Zervikalmarkes nach Röntgenbestrahlung eines Zungenkarzinoms.

Strahlentherapie 1968 - 135 - 2 - 176-180.

SCHOLZ (W.) SCHLOTE (W.) et HIRSCHBERGER (W.)

Morphological effect of repeated low dosage single and high dosage application of X irradiation to the central nervous system.

In reponse of the nervous system to ionizing radiation p. 211-232;

First international symposium, edited by T.J. Haley and R.S.

Snider. Academie Press, New-York, London - 1962.

SCHOLZ (W.)

Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung von Röntgenstrahlen auf das reife Gehirn. Zeitschrift für die gesamte

Neurologie und Psychiatrie 1934 - 150 - 765-785.

SCHUMMELFEDER (N.)

Beitrag zur Pathologie der Strahlenschädigung des Rückenmarkes.

Zbl. Allg. Path. 1960 - 100 - 360-361.

SEBEK (A.) RUBES (R.) et VENCLIK (H.).

Über Spätveränderungen am Rückenmark nach der wegen eines Larynxkarzinoms vorgenommenen Strahlentherapie.

Strahlentherapie 1959 - 108 - 4 - 567-573.

SEITZ (D.) et KALM (H.)

Zur klinischen Differentialdiagnose spinaler Röntgenspätchäden und intramedullärer Geschwulstabsiedlungen. Deutsch Z.

Nervenheilk. 1961 - 182 - 155-175.

SINNER (W.)

Strahlenspätchäden des Rückenmarks. Strahlentherapie.

1964 - 125 - 219-238.

SOLHEIM (O.P.)

Radiation injury of the spinal cord.

Acta Radiol. (Ther) (Stockh.) 10 : 474 - 80 Oct. 71.

SMITHERS (D.W.) CLARKSON (J.R.) et STRONG (J.A.).

The Roentgen treatment of cancer of the oesophagus.

Amer. J. Roentgen. 1943 - 49 - 5 - 606-634.

SPIESS (H.) - 1970 -

Die Schädigung des Nervensystems durch ionisierende strahlen,
Ther. Unsch. 27 : 379-386.

STEVENSSON (L.D.) et ECKARDT (R.E.)

Myelomalacia of the cervical portion of the spinal cord. probably
the result of Roentgentherapy.

Arch. Path. (Chicago) 1945 - 39 - 2 - 109-112.

TAN (B.C.) et KHOR (T.H.)

Radiation myelitis in carcinoma of the nasopharynx.

Clin. Radiol. 1969 - 20 - 329-331.

TERRY (R.D.)

Discussion in : "Alzheimer's Disease edited by G.E.W.

WOLSTENHOLME et MAEVE O'CONNOR. 1 vol. 316 p. (P. 124-135)

A Ciba Foundation Symposium. Londres 1970.

VAETH (J.)

Radiation-Induced Myelitis, in Progress in radiation Therapy
vol. III, 16-26, Franz Buschke editor, Grune et Stratton.

New-York. London. 1965 - 242 p.

VERITY (G.L.)

Tissue tolerance : central nervous system. Radiology, 1968 -
91 - 6 - 1221-1225.

VERJAAL (A.)

Röntgenmyelopathie. Nederl T. Geneesk 1964 - 108 - I - 23 -
23 - 1123-1127.

WACHTLER (F.)

Ueber Schädigungen im zervikalen Abschnitt des Rückenmarkes nach
therapeutischen Röntgenbestrahlungen in der Halsregion.

Strahlentherapie. 1962 - 119 - 97-103

WEINGARTEN (K.) et WACHTLER (F.)

Ueber Schädigungen des Halmarkes nach Röntgenbestrahlung.

Wien Z. Nervenheilk. 1964 - 21 - 3 - 203-222.

ZEMAN (W.)

Pathogenesis of radiolesions in the mature central nervous system.

In Proceedings of the fifth international congress of neuropathology

p. 302-308, edited by F. Lüthy and A. Bischoff. Excerpta Medica

Foundation International congress series n° 100. Amsterdam 1966.

ZEMAN (W.) CARSTEN (A.) et BIONDO (S.)

Cytochemistry of delayed radionecrosis of the murine spinal cord.

In response of the nervous system to ionizing radiation. p. 105-126.

Second International symposium edited by T.J. Haley and R.S.

Snider. Little Brown and company. 1964. 749 p.

ZULCH (K.)

Ueber die Strahlensensibilität der Hirngeschwülste und die

sogemante Strahlen-Spätnekrose des Hirns.

Deutsch Med. W. Schr. 1960 - 85 - 8 - 293-298 et 309-310.

"Par délibération de son Conseil, en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs".

VU, le Président de Thèse :

VU, le Doyen de la Faculté :

VU et permis d'imprimer :
Le Président de l'Université de CAEN

